

UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA
FACULDADE DE MEDICINA
PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS MÉDICAS

WENER PASSARINHO CELLA

**ELETRIVISUOGRAMA AXONAL:
PADRONIZAÇÃO DA TÉCNICA, INTERPRETAÇÃO DOS ACHADOS E
ESTABELECIMENTO DAS INDICAÇÕES CLÍNICAS**

BRASÍLIA

2011

WENER PASSARINHO CELLA

ELETROVISUOGRAMA AXONAL:
PADRONIZAÇÃO DA TÉCNICA, INTERPRETAÇÃO DOS ACHADOS E
ESTABELECIMENTO DAS INDICAÇÕES CLÍNICAS

Tese de Doutorado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas da Faculdade de Medicina da Universidade de Brasília como requisito parcial para obtenção do título de Doutor em Ciências Médicas.

ORIENTADOR: PROF. DR. MARCOS PEREIRA DE ÁVILA

BRASÍLIA

2011

Ficha catalográfica elaborada pela Biblioteca Central da Universidade de Brasília. Acervo 987474.

C393e Cella, Wener Passarinho.
Eletrovisuograma axonal : padronização da técnica, interpretação dos achados e estabelecimento das indicações clínicas / Wener Passarinho Cella. -- 2011.
59 f. : il. ; 30 cm.

Tese (doutorado) - Universidade de Brasília, Faculdade de Medicina, 2011.

Inclui bibliografia.

Orientação: Marcos Pereira de Ávila.

1. Eletrofisiologia. 2. Retina - Doenças. 3. Nervo óptico. I. Ávila, Marcos. II. Título.

ODU 617.7

WENER PASSARINHO CELLA

ELETROVISUOGRAMA AXONAL:
PADRONIZAÇÃO DA TÉCNICA, INTERPRETAÇÃO DOS ACHADOS E
ESTABELECIMENTO DAS INDICAÇÕES CLÍNICAS

Tese de Doutorado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas da Faculdade de Medicina da Universidade de Brasília como requisito parcial para obtenção do título de Doutor em Ciências Médicas.

Aprovada pela Banca Examinadora em 24 de março de 2011.

BANCA EXAMINADORA

1. Prof. Dr. Marcos Pereira de Ávila (orientador): _____
2. Profa. Dra. Maria Regina Catai Chalita: _____
3. Prof. Dr. Procópio Miguel dos Santos: _____
4. Profa. Dra. Regina Cândido Ribeiro dos Santos: _____
5. Prof. Dr. David Leonardo Cruvinel Isaac: _____
6. Dr. José Ricardo Costa (suplente): _____

Aos meus pais Mario e Dulce e à minha avó Edwini, pelo carinho constante e por sempre acreditarem em mim.

À minha esposa Luciana, companheira de toda hora, que me apoia nos momentos difíceis e me faz acreditar na existência de dias melhores.

AGRADECIMENTOS

Ao Prof. Dr. Marcos Pereira de Ávila, orientador e amigo, que sempre me incentiva a galgar degraus mais altos na carreira acadêmica e que me proporcionou todas as oportunidades para a realização desta pesquisa.

Ao Prof. Dr. Adalmir Morterá Dantas, com quem tive a oportunidade de aprofundar meus conhecimentos em eletrofisiologia ocular e através de quem descobri as possibilidades do eletrovisuograma axonal.

Às técnicas em oftalmologia Erika Pires, Priscila Moraes Mendes e Fabrícia Simplício, que estiveram sempre disponíveis para auxiliar na realização dos exames e no acolhimento dos pacientes participantes deste estudo.

A Patricia Dotto, amiga oftalmologista com quem iniciei meus estudos em eletrofisiologia ocular e com quem debati várias idéias acerca de eletrovisuograma axonal.

Aos colegas Rodrigo Almeida, Daniela Toscano, Cassiano Isaac, Fabrício Tadeu Borges, Katia Della Libera, Daisy Brito, Fernanda Carvalho, Daniel Friedman, Cristiano Matos de Araújo e tantos outros que me ajudaram na seleção dos pacientes.

A Alexandre Vasconcelos Lima, pelo seu apoio indispensável na realização dos testes estatísticos.

Ao Prof. Dr. Leopoldo Luiz dos Santos Neto e à toda a equipe de funcionários do Programa de Pós-graduação em Ciências Médicas da UnB que estiveram sempre disponíveis para dirimir as dúvidas e resolver os problemas ocorridos ao longo da confecção desta tese.

A todos que colaboraram direta ou indiretamente na realização desta pesquisa.

RESUMO

O Eletrovisuograma Axonal (EVA) foi inicialmente descrito como um teste eletrofisiológico capaz de detectar um potencial de ação do nervo óptico. Para definir sua utilidade na propedêutica eletrofisiológica e padronizar sua técnica e seus parâmetros, foram avaliados indivíduos normais (grupo controle) e indivíduos portadores de afecções neuro-oftalmológicas (grupo de estudo), tais como atrofia bulbar, retinose pigmentar e atrofia óptica glaucomatosa. A técnica de exame foi baseada na estimulação monocular por flash luminoso com intensidade de 0 dB a uma frequência de 1,4 Hz. Eletrodos com cúpula de ouro foram colocados na região temporal da rima palpebral (eletrodo ativo), no lobo da orelha ipsilateral (eletrodo de referência) e na região frontal (eletrodo terra) e conectados a um pré-amplificador através de um canal de entrada para registro elétrico, sendo analisada a média de 100 traçados obtidos após rejeição de artefatos. O traçado normal do EVA consistiu de uma onda positiva inicial (P1, com amplitude média de 2,0 μV e tempo de culminação médio de 23,1 ms) seguida de uma onda negativa (N1, com amplitude média de -3,9 μV e tempo de culminação médio de 41,4 ms). Nos indivíduos normais não foram observadas diferenças significativas entre os sexos e entre os olhos direito e esquerdo, mas o tempo de culminação de P1 e de N1 aumentou com a idade. Nos olhos com atrofia bulbar observou-se diminuição na amplitude de ambas as ondas. Nos olhos com retinose pigmentar observou-se diminuição na amplitude de ambas as ondas e aumento do tempo de culminação de N1. Nos olhos com atrofia óptica glaucomatosa observou-se aumento na amplitude de ambas as ondas e no tempo de culminação de N1. Baseado nas suas características elétricas, sugere-se que P1 é originada do nervo óptico e que N1 é originada da retina interna. Além disso, pela sua constância e reprodutibilidade, valida-se o EVA como um teste eletrofisiológico a ser utilizado na investigação de lesões neuroretinianas.

Palavras-chave: Eletrofisiologia. Retina. Nervo óptico.

ABSTRACT

Axonal Electrovisogram (AxEv) was initially described as an electrophysiological test capable of register optic nerve potentials. To define its clinical usefulness among electrophysiology tests and standardize its techniques and parameters, a control group was formed. In addition, individuals with phthisis bulbi, retinitis pigmentosa and optic atrophy due to advanced glaucoma were enrolled as a study group. It was established that the technique is based on monocular flash stimulation (pre-chiasmatic) with a flash intensity of 0 dB at a frequency of 1.4 Hz. Golden cup electrodes were placed on the temporal side of lateral canthus (active electrode), on the ipsilateral earlobe (reference electrode) and on the forehead (ground electrode). Electrodes were connected to a one-channel pre-amplifier and electrical signs were averaged by a means of 100 after artifacts rejection. Normal AxEv waveforms consisted of an initial positive wave (P1, with mean amplitude of 2.0 μ V and mean implicit time of 23.1 ms) followed by a negative wave (N1, with mean amplitude of -3.9 μ V and mean implicit time of 41.4 ms). In normal controls, there was no difference between eyes or genders, but P1 and N1 implicit times increased with age. In phthisis bulbi eyes, there was a statistically significant amplitude reduction in both waves. In retinitis pigmentosa eyes, there was a statistically significant amplitude reduction in both waves and an increased N1 implicit time. In glaucomatous optic atrophy eyes, there was a statistically significant amplitude increase in both waves and increased N1 implicit time. Based on AxEv electrical characteristics, we suggest that P1 arises from optic nerve and N1 from inner retinal layers. In addition, wavelets were constant and reproducible, allowing test validation as an electrophysiology procedure clinically indicated to investigate neuroretinal disorders.

Keywords: Electrophysiology. Retina. Optic nerve.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

- Figura 1.** Equipamento de eletrofisiologia LKC UTAS-3000 com cúpula de Ganzfeld. No detalhe (canto inferior direito): pré-amplificador de 4 canais (acima) e eletrodos com cúpula de ouro (abaixo). Fonte do autor24
- Figura 2.** Posicionamento dos eletrodos. O eletrodo ativo (vermelho) é fixado a 2 cm do canto palpebral lateral, o eletrodo de referência em forma de clipe no lobo da orelha ipsilateral e o eletrodo terra na região frontal. O olho contralateral permanece ocluído durante o exame (estímulo monocular). Fonte do autor25
- Figura 3.** Exemplo de um traçado normal do EVA. A seta vertical tracejada indica a amplitude máxima das ondas P1 e N1 e a amplitude do componente P1N1, expressas em microvolts (μV). A amplitude do componente P1N1 é dada pela somatória da amplitude de P1 e N1. Fonte do autor.....29
- Figura 4.** O tempo de culminação é dado pelo tempo decorrido entre o aparecimento do estímulo luminoso até a amplitude máxima da onda, sendo expresso em milissegundos (ms). A duração do componente P1N1 é dada pela diferença entre os tempos de culminação de N1 e de P1. Na figura, os tempos de culminação de P1 e N1 e a duração de P1N1 estão representados pela seta bidirecional e a amplitude máxima das ondas pela linha tracejada vertical. Fonte do autor.....30
- Figura 5.** Valores das médias de amplitude das ondas P1, N1 e do componente P1N1 e das médias de tempo de culminação das ondas P1 e N1 e da duração do componente P1N1 para 280 olhos de 140 indivíduos normais, incluindo todas as faixas etárias e ambos os sexos. Os valores de amplitude estão expressos em μV e os valores de tempo de culminação e duração estão expressos em milissegundos (ms). Fonte do autor31

- Figura 6.** Comparação entre os sexos masculino e feminino da amplitude de P1N1 no olho esquerdo, expressa em microvolts (μV). Observa-se que as médias de amplitude são maiores no sexo feminino, à exceção no grupo acima de 60 anos de idade.....34
- Figura 7.** Exemplos de traçados do EVA nos diferentes grupos de indivíduos participantes do estudo. No grupo normal observa-se o traçado elétrico bem definido das ondas P1 e N1. Nos grupos com atrofia bulbar e retinose pigmentar observa-se principalmente a diminuição das amplitudes de ondas, enquanto no grupo com glaucoma avançado há um aumento da amplitude de ondas e do tempo de culminação de N1. Fonte do autor35
- Figura 8.** Exemplo de registro do EVA em paciente com atrofia bulbar. Observa-se diminuição da amplitude das ondas P1 e N1, com amplitude do componente P1N1 menor que $1 \mu\text{V}$. Fonte do autor36
- Figura 9.** Exemplo de registro do EVA em paciente com retinose pigmentar. Observa-se diminuição da amplitude das ondas P1 e N1 e aumento do tempo de culminação da onda N1. Fonte do autor37
- Figura 10.** Exemplo de registro do EVA em paciente com atrofia óptica glaucomatosa. Observa-se aumento da amplitude das ondas P1 e N1 e do componente P1N1, além do aumento do tempo de culminação da onda N1 e da duração de P1N1. Fonte do autor38

LISTA DE TABELAS

- Tabela 1.** Valores normativos para média, desvio-padrão, mediana, mínimo, máximo e intervalo de confiança para 280 olhos de 140 indivíduos normais, de todas as faixas etárias e ambos os sexos. Os valores de amplitude estão expressos em microvolts (μV). Os valores de tempo de culminação e duração estão expressos em milissegundos (ms)30
- Tabela 2.** Valores normativos para média, desvio-padrão, mediana, mínimo, máximo e intervalo de confiança, de acordo com o olho, para 140 indivíduos normais (140 olhos direitos e 140 olhos esquerdos), incluindo todas as faixas etárias e ambos os sexos. Os valores de amplitude estão expressos em microvolts (μV). Os valores de tempo de culminação e duração estão expressos em milissegundos (ms)31
- Tabela 3.** Dados descritivos das variáveis média, desvio-padrão, mediana, mínimo, máximo e intervalo de confiança para as amplitudes das ondas P1, N1 e P1N1, para ambos os sexos, de acordo com a faixa etária, em 280 olhos normais. Cada faixa etária é composta por 20 olhos direitos e 20 olhos esquerdos. Os valores de amplitude estão expressos em microvolts (μV)32
- Tabela 4.** Dados descritivos das variáveis média, desvio-padrão, mediana, mínimo, máximo e intervalo de confiança para o tempo de culminação das ondas P1 e N1 e para a duração de P1N1, para ambos os sexos, de acordo com a faixa etária, em 280 olhos normais. Cada faixa etária é composta por 20 olhos direitos e 20 olhos esquerdos. Os valores de tempo de culminação e duração estão expressos em milissegundos (ms)33
- Tabela 5.** Dados descritivos da média de amplitudes do componente P1N1 do olho esquerdo de acordo com o sexo e a faixa etária em 140 olhos de indivíduos normais. O valor médio das amplitudes está expresso em microvolts (μV). As médias de amplitudes são maiores no sexo feminino ($p=0,03$)34

- Tabela 6.** Estatística descritiva das médias (com desvio-padrão) das ondas do EVA no grupo controle (280 olhos) e no grupo de estudo, incluindo o grupo com Atrofia bulbar (10 olhos), o grupo com Retinose pigmentar (20 olhos) e o grupo com Glaucoma avançado (10 olhos). Os valores de amplitude estão expressos em microvolts (μV). Os valores de tempo de culminação e duração estão expressos em milissegundos (ms)35
- Tabela 7.** Análise estatística para a comparação das médias dos grupos normal e atrofia bulbar utilizando-se o teste t. Os valores de amplitude estão expressos em microvolts (μV). Os valores de tempo de culminação e duração estão expressos em milissegundos (ms)36
- Tabela 8.** Análise estatística para a comparação das médias dos grupos normal e retinose pigmentar utilizando-se o teste t. Os valores de amplitude estão expressos em microvolts (μV). Os valores de tempo de culminação e duração estão expressos em milissegundos (ms)37
- Tabela 9.** Análise estatística para a comparação das médias dos grupos normal e glaucoma avançado utilizando-se o teste t. Os valores de amplitude estão expressos em microvolts (μV). Os valores de tempo de culminação e duração estão expressos em milissegundos (ms)38

LISTA DE ABREVIATURAS, SIGLAS E SÍMBOLOS

ANOVA.....	análise de variância
cd.s/m ²	candelas segundo por metro quadrado
CEP	Comitê de Ética em Pesquisa
dB.....	decibel
dp	desvio-padrão
EEC.....	eletroencefalograma
ERG	eletrorretinograma
EVA	eletrovisuograma axonal
FM	Faculdade de Medicina
Hz.....	hertz
IC.....	intervalo de confiança
ISCEV	Sociedade Internacional de Eletrofisiologia Clínica Visual
KΩ.....	kiloohm
ms	milissegundo
MΩ	megaohm
PVE	potencial visual evocado
T.Culm.....	tempo de culminação
UnB	Universidade de Brasília
μV.....	microvolt
Ω	ohm
<	menor que

SUMÁRIO

	RESUMO	05
	ABSTRACT	06
	LISTA DE ILUSTRAÇÕES	07
	LISTA DE TABELAS.....	08
	LISTA DE ABREVIATURAS, SIGLAS E SÍMBOLOS	10
1	INTRODUÇÃO	12
2	OBJETIVOS	18
2.1	Objetivo principal	19
2.2	Objetivos secundários	19
3	MATERIAIS E MÉTODOS	20
3.1	Desenho do estudo	21
3.2	Participantes	21
3.3	Grupo controle	22
3.4	Grupo de estudo	22
3.5	Materiais	23
3.6	Técnica de exame e parâmetros	24
3.7	Análise estatística	26
3.8	Aspectos éticos	26
4	RESULTADOS	28
4.1	Grupo controle	29
4.2	Grupo de estudo	35
4.2.1	Atrofia bulbar	35
4.2.2	Retinose pigmentar.....	36
4.2.3	Atrofia óptica por glaucoma avançado.....	38
5	DISCUSSÃO	39
6	CONCLUSÕES	46
6.1	Conclusão principal	47
6.2	Conclusões secundárias.....	47
	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	49
	ANEXOS.....	57

1 INTRODUÇÃO

As vias ópticas são responsáveis pelo processamento da informação visual e, classicamente, são formadas pela retina, nervo óptico, quiasma óptico, trato óptico, corpo geniculado lateral, radiação óptica e córtex occipital.¹ Apenas o quiasma óptico é uma estrutura única, enquanto as demais são duplas por serem provenientes de ambos os olhos, situação que se mantém até alcançar o córtex occipital.¹

O conhecimento morfofuncional do sistema visual permite compreender a utilidade da eletrofisiologia ocular na propedêutica neuro-oftalmológica. De uma forma geral, o nervo óptico, o trato óptico e as radiações ópticas de cada hemisfério cerebral tem a função de conduzir e processar o estímulo visual gerado nos neurônios sensoriais presentes na retina, no corpo geniculado lateral e no córtex occipital.¹

A retina representa um prolongamento anterior do sistema nervoso central e reveste internamente a superfície posterior do bulbo ocular, estando disposta em diferentes camadas histológicas que contêm os neurônios iniciais da via óptica.^{1,2} O primeiro neurônio é a célula fotorreceptora, representada pelos cones e bastonetes, com propriedades sensoriais fotossensíveis que permitem a captação da luz e a construção de uma mensagem elétrica a ser enviada ao segundo neurônio, representado pelas células bipolares, daí ao terceiro neurônio, representado pelas células ganglionares da retina, e finalmente enviada ao cérebro para processamento da percepção visual através do nervo óptico.^{1,2}

O nervo óptico humano é formado por aproximadamente 1 a 2 milhões de axônios provenientes das células ganglionares da retina e suas fibras podem ser classificadas em quatro grupos, a saber: dois grupos de fibras rápidas, que se revezam nos corpos geniculados laterais, um grupo de fibras que se revezam na região pré-tectal e um grupo de fibras lentas de revezamento no tronco cerebral.³ Os nervos ópticos de cada olho juntam-se para formar o quiasma óptico, onde ocorre o cruzamento de suas fibras que dão origem ao trato óptico e que seguem até o corpo geniculado lateral.¹

O corpo geniculado lateral é uma junção sináptica entre a retina e o córtex occipital¹, constituindo, na espécie humana, um centro complexo de integração ao qual chegam as fibras ópticas de ambos os olhos, com seus numerosos neurônios de associação e numerosas aferências extra-retinianas de origem cortical ou sub-cortical. A representação somatotópica ocorre na área estriada do corpo geniculado,

sendo sua região mediana correspondente à parte alta da retina, a sua região lateral correspondente à parte baixa da retina e a sua região posterior dorsal correspondente à mácula.³

O corpo geniculado lateral emite fibras nervosas pela radiação óptica até o sulco calcarino do lobo occipital, em cujas margens situa-se a maior parte do centro visual cortical. O córtex visual está disposto em seis camadas, sendo que a terminação das radiações ópticas se dá na quarta camada, sobre as células estreladas.³ Cada uma dessas células cobre um total de aproximadamente 5000 neurônios, e cada neurônio recebe aproximadamente 5600 sinapses.³ Assim, o córtex visual reorganiza os impulsos nervosos provenientes do corpo geniculado lateral e permite o processamento da informação visual nos seus campos receptores.¹

Essas estruturas sensoriais formadoras das vias ópticas apresentam potenciais elétricos passíveis de registro e, desde o advento do eletroencefalograma (EEG) em 1934, respostas evocadas por estímulos luminosos são reconhecidas.⁴ A atividade elétrica cerebral desencadeada por um estímulo luminoso é chamada de Potencial Visual Evocado (PVE), sendo registrado através de estimulação retiniana regularmente repetida que provoca respostas detectáveis por eletrodos colocados sobre a região do córtex occipital.⁴

Estes potenciais evocados foram inicialmente estudados com algum detalhamento no início dos anos 1960, observando-se o comportamento e a constância das ondas elétricas oriundas do córtex occipital registradas após estimulação visual e as diferenciando daquelas provenientes da retina.⁵ Contudo, os primeiros estudos envolvendo o registro e a padronização dos potenciais visuais evocados por flashes luminosos foram realizados por Dustman e Beck, em 1969, que também demonstraram ocorrer um aumento da atividade elétrica nos primeiros seis anos de vida, seguido de discreta diminuição na segunda década que se mantinha estável até a sexta ou sétima décadas de vida.⁶

Assim, os PVEs refletem a funcionalidade das vias ópticas, desde a retina até o córtex visual occipital. O período de latência que ocorre entre a apresentação do estímulo luminoso e a geração de uma onda elétrica registrável deve-se principalmente a dois fatores: I) à transformação de ondas eletromagnéticas em potenciais de ação neuronais nas células ganglionares da retina (o que ocorre após

20 a 30 ms)^{5, 7}; e II) à transmissão dos potenciais de ação pelo nervo óptico até o córtex visual, registrando-se os primeiros sinais de atividade cortical após os 50 ms.⁷

As ondas elétricas registráveis no PVE são geradas pela estimulação visual por flashes luminosos e podem ser divididas em componentes precoces (ondas 1 a 3) e tardios (ondas 4 a 7).⁸ Os componentes precoces são mais inconstantes, mas é possível identificar a onda 1 como uma deflexão positiva a 25 ms, a onda 2 como uma deflexão negativa a 40 ms e a onda 3 como uma deflexão positiva a 60 ms.⁹

A origem dos componentes precoces do PVE ainda é objeto de controvérsia, sugerindo-se que possam representar o potencial de ação do nervo óptico¹⁰, do corpo geniculado lateral¹¹ ou mesmo do córtex estriado visual.¹² Há evidência, inclusive, de que os potenciais com latências inferiores a 30 ms, chamados de subcorticais, tenham origem pós-quiasmática, sem qualquer relação com aqueles originados da retina.¹³

De qualquer forma, para que haja registro de potenciais visuais, o estímulo luminoso precisa ser captado por fotorreceptores e transmitido via células ganglionares da retina até o córtex occipital e, portanto, qualquer lesão ou mecanismo de obstrução ao longo deste trajeto sináptico pode alterar o seu traçado elétrico.⁷

Para registrar a atividade do córtex visual, eletrodos são colocados sobre o couro cabeludo e as mudanças nos potenciais elétricos desta região são obtidos após forte amplificação e filtração do estímulo (flash) luminoso. Estes estímulos precisam ser repetidamente apresentados à retina para que possam ser diferenciados da atividade cortical basal. A repetição deve ocorrer cerca de 100 vezes por um período de tempo previamente definido, iniciando-se logo após o término do estímulo antecedente. Ao final do ciclo, são obtidos 100 traçados provenientes de cada eletrodo posicionado sobre a área a ser estudada.¹⁴

O PVE por flash luminoso é útil na detecção de qualquer reação cortical à iluminação da retina, especialmente em pacientes pouco colaborativos, recém-nascidos, crianças e comatosos, já que independe da refração e de distúrbios da fixação visual.¹⁴ Este tipo de potencial evocado representa respostas pouco precisas acerca da integridade funcional das vias ópticas, sendo bastante indicado em casos de lesões graves envolvendo diretamente o nervo óptico e na investigação de lesões extra-estriadas, sendo que para uma investigação mais precisa de lesões no sistema

visual, os potenciais com estímulo estruturados são mais apropriados por serem dependentes da acuidade visual.^{15, 16}

Além do PVE, a avaliação eletrofisiológica do sistema visual também pode ser feita através do eletrorretinograma (ERG), que gradua a resposta elétrica das células retinianas, principalmente de fotorreceptores e das células bipolares.¹⁷ Contudo, mesmo utilizando-se a técnica de investigação conjunta de PVE e ERG na avaliação da função retinocortical, a definição topográfica da lesão pode não ser conclusiva, principalmente nos casos em que há suspeita de lesão no nervo óptico.¹⁷

Nesse sentido, a possibilidade de se medir o potencial de ação localizado no nervo óptico foi concebida por Sabadel et al em 1983, que denominaram o método de Eletrovisuograma Axonal (EVA).¹⁸ As ondas obtidas no EVA representariam o potencial de ação global do nervo óptico, diferindo em amplitude e latência daquelas provenientes da retina e que são detectáveis no ERG. Além disso, apesar de representarem potenciais evocados com latência semelhantes àsquelas encontradas nos componentes precoces do PVE⁹, os potenciais evocados obtidos no EVA não possuem origem pós-quiasmática.^{18, 19}

Na descrição original do EVA foram utilizados eletrodos com cúpula de prata para obtenção dos registros elétricos. O eletrodo ativo foi colocado 2 cm temporalmente ao canto externo da pálpebra, o eletrodo de referência foi colocado no lobo da orelha ipsilateral e o eletrodo terra na região frontal.¹⁸ O posicionamento desses eletrodos permitiu a captação de ondas reproduzíveis, com uma onda inicial positiva de pequena amplitude seguida de uma onda negativa de amplitude variável de acordo com a intensidade do flash luminoso^{18,19} e com latência aproximada de 50ms.²⁰ Para provocar o surgimento do potencial, o olho a ser examinado foi estimulado por flashes luminosos repetidos numa frequência de 1 por segundo e com intensidade variável.¹⁸

Considerando-se que as lesões do nervo óptico podem ser ocasionadas por desmielinização ou degeneração axonal¹⁹ e que esta última pode levar a uma degeneração trans-sináptica anterógrada (em direção ao sistema nervoso central) ou retrógrada (em direção à retina)¹⁷, o EVA é um método que também pode ser empregado na avaliação do comprometimento celular retiniano. À exceção dos trabalhos originais em 1983^{18,19}, até o momento não há relatos na literatura pesquisada sobre a utilização do EVA na prática clínica ou laboratorial e, por conseguinte, ainda não há padronização da sua técnica e dos seus registros

elétricos normativos. O conhecimento adequado sobre a sua técnica e o seu traçado elétrico em indivíduos normais e em portadores de afecções neuro-retinianas pode permitir uma interpretação mais detalhada dos achados e uma ampliação das suas indicações clínicas. Por se tratar de um exame não-invasivo e de fácil execução, deve-se avaliar se há lugar para esta técnica dentro da propedêutica eletrofisiológica atualmente disponível.

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo principal

- a. Definir a utilidade do Eletrovisuograma Axonal na propedêutica eletrofisiológica.

2.2 Objetivos secundários

- a. Padronizar a técnica de realização do exame;
- b. Estabelecer os parâmetros técnicos de aquisição do exame;
- c. Estabelecer os valores normativos para amplitude e tempo de culminação das ondas registráveis, de acordo com o sexo e a faixa etária;
- d. Interpretar a origem dos potenciais de ação obtidos no exame baseado nos achados em olhos normais e com afecções que comprometam a retina e o nervo óptico;
- e. Definir indicações clínicas para a realização do exame.

3 MATERIAIS E MÉTODOS

3.1 Desenho do estudo

Estudo descritivo em que foram definidos os parâmetros técnicos para a realização do Eletrovisuograma Axonal (EVA), incluindo o tipo e o posicionamento de eletrodos e a intensidade e a frequência do flash luminoso para estimulação visual monocular.

3.2 Participantes

Os indivíduos participantes foram selecionados no ambulatório de oftalmologia do Hospital de Base do Distrito Federal e no hospital oftalmológico privado Centro Brasileiro da Visão, ambos na cidade de Brasília (DF). Após exame clínico, os participantes foram divididos em um grupo controle, para determinação dos valores normativos de amplitude e tempo de culminação das ondas elétricas de acordo com o sexo e a idade, e em um grupo de estudo, formado por três subgrupos que incluíram pacientes com atrofia bulbar, retinose pigmentar e atrofia óptica por glaucoma avançado, a fim de que os seus achados eletrofisiológicos pudessem ser comparados àqueles dos indivíduos normais.

Todos os indivíduos participantes do estudo foram submetidos a exame oftalmológico completo, incluindo refração com medida da acuidade visual na tabela de Snellen, biomicroscopia do segmento anterior e posterior, medida da pressão intra-ocular e fundoscopia sob midríase.

Indivíduos portadores de atrofia bulbar foram submetidos à realização de ecografia ocular modos A e B para confirmação da diminuição do diâmetro ântero-posterior do bulbo ocular.

Indivíduos portadores de retinose pigmentar foram submetidos a exames de perimetria computadorizada estratégia 24-2 (para identificação do campo visual central residual) e eletrorretinograma de campo total de acordo com os parâmetros estabelecidos pela Sociedade Internacional de Eletrofisiologia Clínica Visual - ISCEV²¹ (para confirmação da redução da amplitude de ondas aos estímulos escotópicos e fotópicos).

Os indivíduos portadores de glaucoma avançado foram submetidos a exame de gonioscopia (para identificação de ângulo iridocorneano aberto) e, quando a acuidade visual permitia, realizaram perimetria computadorizada estratégia 24-2

(para detecção de escotomas paracentrais arqueados superiores e inferiores compatíveis com dano glaucomatoso avançado do disco óptico).

3.3 Grupo controle

Foram incluídos no grupo controle 140 indivíduos (280 olhos) considerados normais, ou seja, hígidos sob o aspecto oftalmológico e sistêmico, com o objetivo de estabelecer os valores normativos para o EVA.

Foram considerados indivíduos oftalmologicamente normais aqueles com acuidade visual corrigida de 20/20 (ou 1,0) pela escala de Snellen, cuja variação dióptrica não ultrapassasse +3,00 ou -3,00 dioptrias esféricas ou -1,50 dioptrias cilíndricas. Foram excluídos do grupo controle indivíduos portadores de qualquer afecção ocular causadora de diminuição da transparência de meios (tais como leucomas corneanos, catarata, opacidades vítreas e uveítes anteriores ou posteriores), portadores de alterações distróficas ou degenerativas na retina ou de alterações neuro-oftalmológicas (tais como glaucoma e neuropatias ópticas). Foram também excluídos pacientes portadores de doenças sistêmicas crônicas potencialmente causadoras de isquemia retiniana e cerebral (incluindo-se hipertensão arterial e diabetes mellitus) ou que pudessem apresentar diminuição da acuidade visual em função de medicação sistêmica em uso (incluindo-se doenças auto-imunes).

O grupo controle foi dividido em sete subgrupos, cada qual composto por 10 indivíduos do sexo masculino e 10 do sexo feminino, estratificados pelas seguintes faixas etárias: 0-10 anos, 11-20 anos, 21-30 anos, 31-40 anos, 41-50 anos, 51-60 anos e maior que 60 anos.

3.4 Grupo de estudo

O grupo de estudo foi composto por indivíduos portadores de atrofia bulbar, retinose pigmentar e atrofia óptica por glaucoma primário de ângulo aberto avançado. Foram avaliados 10 olhos com atrofia bulbar, 20 olhos com retinose pigmentar e 10 olhos com atrofia óptica glaucomatosa, independentemente da idade ou do sexo dos pacientes, e comparou-se seus achados no EVA àqueles dos indivíduos normais.

Foram considerados portadores de atrofia bulbar os pacientes com diminuição do diâmetro ântero-posterior do bulbo ocular em relação ao olho contralateral, associada a perda visual total e irreversível (amaurose) secundária à desorganização das estruturas intra-oculares resultantes de cirurgia vítreo-retiniana prévia. Estes olhos com atrofia bulbar representaram o controle negativo do estudo.

O grupo da retinose pigmentar foi composto por 10 indivíduos (20 olhos) com diagnóstico clínico (pigmentos espiculados na média periferia retiniana, afilamento vascular difuso e palidez cêrea de papila óptica), perimétrico (campo visual residual central) e eletrofisiológico (redução da amplitude de ondas aos estímulos escotópicos e fotópicos) característicos, sem considerar as variações fenotípicas oculares ou a forma de herança familiar. Foram incluídos apenas indivíduos com retinose pigmentar não-sindrômica, ou seja, sem alterações sistêmicas associadas. Estes olhos com retinose pigmentar definiram os achados do EVA na vigência de lesão primária e difusa de fotorreceptores associada a lesão secundária de células bipolares.

O grupo de pacientes com atrofia óptica glaucomatosa foi composto por 10 indivíduos (10 olhos) portadores de glaucoma primário de ângulo aberto com escavação vertical total do disco óptico. Foram incluídos indivíduos com acuidade visual maior ou igual a percepção luminosa, independentemente dos níveis de pressão intra-ocular e da medicação hipotensora em uso, assim como da realização de cirurgia ocular hipotensora prévia. Quando o nível de acuidade visual permitiu, os pacientes foram submetidos a exame de perimetria computadorizada estratégia 24-2 para corroborar o dano glaucomatoso avançado. Estes olhos definiram os achados do EVA na presença de lesão do nervo óptico.

3.5 Materiais

Foi utilizado equipamento de eletrofisiologia ocular UTAS E-3000 (LKC Technologies Inc, USA) com cúpula de Ganzfeld acoplada para estimulação visual por meio de flash luminoso. Foram utilizados eletrodos com cúpula de ouro conectados a um pré-amplificador do sistema de eletrofisiologia (Figura 1).

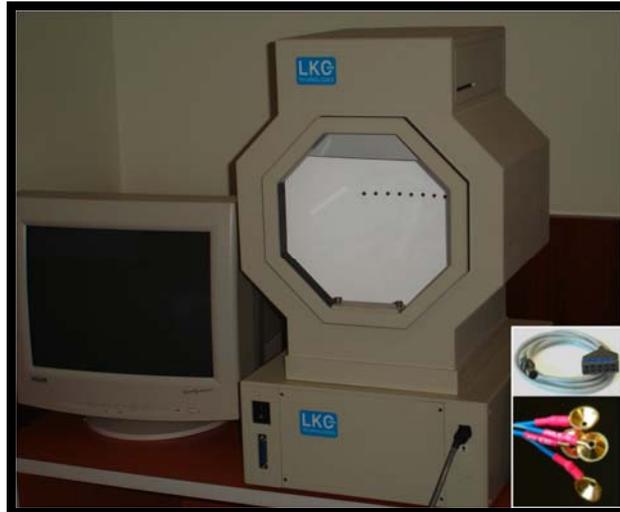


Figura 1. Equipamento de eletrofisiologia LKC UTAS-3000 com cúpula de Ganzfeld. No detalhe (canto inferior direito): pré-amplificador de 4 canais (acima) e eletrodos com cúpula de ouro (abaixo). Fonte do autor.

A acoplagem dos eletrodos sobre a pele dos pacientes foi realizada através de fixação com fita adesiva e de gel condutor eletrolítico (Ten20, D.O. Weaver & Co., Colorado, USA) após limpeza e desengorduramento prévio do local com gel exfoliante (Nuprep, D.O. Weaver & Co., Colorado, USA).

3.6 Técnica de exame e parâmetros

O EVA foi realizado através de estimulação visual monocular, permanecendo o olho contralateral ocluído durante a realização do teste. O exame foi realizado sem midríase e sob condições mesópicas (baixa iluminação).²¹

O posicionamento dos eletrodos na cabeça do paciente seguiu as orientações do trabalho original¹⁸, colocando-se o eletrodo ativo (dipolo negativo) 2 cm temporalmente ao canto externo da pálpebra do olho a ser examinado, o eletrodo de referência em forma de clipe (dipolo positivo) no lobo da orelha ipsilateral e o eletrodo terra na região frontal (Figura 2). Após a colocação dos eletrodos e a oclusão do olho contralateral, o indivíduo foi posicionado em frente à cúpula de Ganzfeld, apoiando-se na queixeira do aparelho e fixando o olhar em um LED central.



Figura 2. Posicionamento dos eletrodos. O eletrodo ativo (vermelho) é fixado a 2 cm do canto palpebral lateral, o eletrodo de referência em forma de clipe no lobo da orelha ipsilateral e o eletrodo terra na região frontal. O olho contralateral permanece ocluído durante o exame (estímulo monocular). Fonte do autor.

Para o registro dos potenciais elétricos, foram utilizados parâmetros semelhantes aos preconizados pela ISCEV (condutas de 2004) para a realização de potencial visual evocado do tipo flash²², visto que não há padronização prévia dos estímulos para o EVA. Dessa forma, estabeleceu-se a potência do flash luminoso em $2,5 \text{ cd.s/m}^2$ (o que corresponde a 0 dB na cúpula de Ganzfeld) e uma taxa de repetição de 1,4 Hz. Determinou-se a impedância dos eletrodos de pele, ficando abaixo de $5 \text{ K}\Omega$ para reduzir a interferência elétrica. Os filtros eletrônicos de passagem foram configurados para um limite superior de 1 Hz e um limite inferior de 30 Hz. Foi utilizado apenas um canal de entrada com digitalização do sinal analógico na taxa de 2000 Hz. A impedância de entrada no pré-amplificador foi maior que $10 \text{ M}\Omega$ e o sinal foi amplificado em 10.000 vezes. A rejeição automática de artefatos dos sinais foi configurada para $50 \mu\text{V}$ de amplitude e o tempo de varredura foi de 250 ms.

Para análise das ondas foi considerada a média de 100 traçados elétricos. As ondas foram avaliadas quanto à sua amplitude de resposta, medida desde o início da sua formação até o seu pico máximo e expressa em microvolts (μV), e quanto ao seu tempo de culminação, referente ao tempo decorrente, em milissegundos (ms), entre o aparecimento do estímulo luminoso e o pico máximo de amplitude.^{22, 23}

3.7 Análise estatística

No grupo controle, foram avaliadas a amplitude e o tempo de culminação das ondas em função da idade e do sexo dos indivíduos. Para cada amplitude e tempo de culminação foram calculados a média, a mediana, o desvio-padrão, os valores mínimo e máximo e o intervalo de confiança de 95% representando uma faixa de normalidade para os valores.

As variáveis amplitude e tempo de culminação foram comparadas entre os sexos e as faixas etárias utilizando-se a análise de variância (ANOVA), a qual foi realizada separadamente para cada onda encontrada e para cada variável.^{24,25}

Para avaliar a relação entre idade e as demais variáveis foi utilizado o coeficiente de correlação de Pearson. O teste de Tukey foi utilizado quando a ANOVA evidenciou diferenças estatisticamente significantes entre a idade e as demais variáveis.^{24,25}

No grupo de estudo, composto pelos subgrupos de indivíduos com atrofia bulbar, retinose pigmentar e glaucoma avançado, foi utilizado o teste de Kolmogorov-Smirnov para avaliar a distribuição normal dos dados.^{24,25} Em caso de distribuição normal, foi utilizado o teste t de Student pareado para comparação das médias amostrais entre o grupo controle e cada um dos subgrupos de estudo, considerando-se a hipótese nula quando não houvesse diferença entre os grupos, e para avaliar a igualdade de variância entre os grupos foi utilizado o teste de Levene.^{24,25} Foram consideradas para análise a dispersão dos pacientes para cada variável e a diferença das médias das variáveis, esta última resultante da subtração entre o valor médio da variável no grupo normal e o valor médio da variável no grupo estudado.

O nível de significância de 5% ($p < 0,05$) foi utilizado para todos os testes e a análise estatística dos dados foi realizada com o programa de computador SPSS versão 13.0.²⁵

3.8 Aspectos éticos

Os indivíduos selecionados para participar do estudo foram orientados quanto à realização do exame e aos seus objetivos e assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (ANEXO 1). O estudo obedeceu aos preceitos da Declaração de

Helsinki e foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade de Brasília (CEP-FM 009/2007 – ANEXO 2).

4 RESULTADOS

4.1 Grupo controle

Em todos os olhos normais submetidos ao EVA foram obtidas ondas reprodutíveis e livres de artefatos caracterizadas por uma onda positiva inicial, a qual foi denominada P1, seguida de uma onda negativa, a qual foi denominada N1. A amplitude de P1 foi calculada da linha base até seu pico máximo e a amplitude de N1 da linha base até seu vale máximo. A somatória da amplitude de P1 com a de N1 foi denominada amplitude P1N1 (Figura 3). O tempo de culminação das ondas foi calculado a partir do estímulo luminoso (a 0 ms) até seu pico máximo (em P1) ou até sua depressão máxima (em N1). A diferença entre o tempo de culminação de N1 e o de P1 foi considerada como a duração de P1N1 (Figura 4).

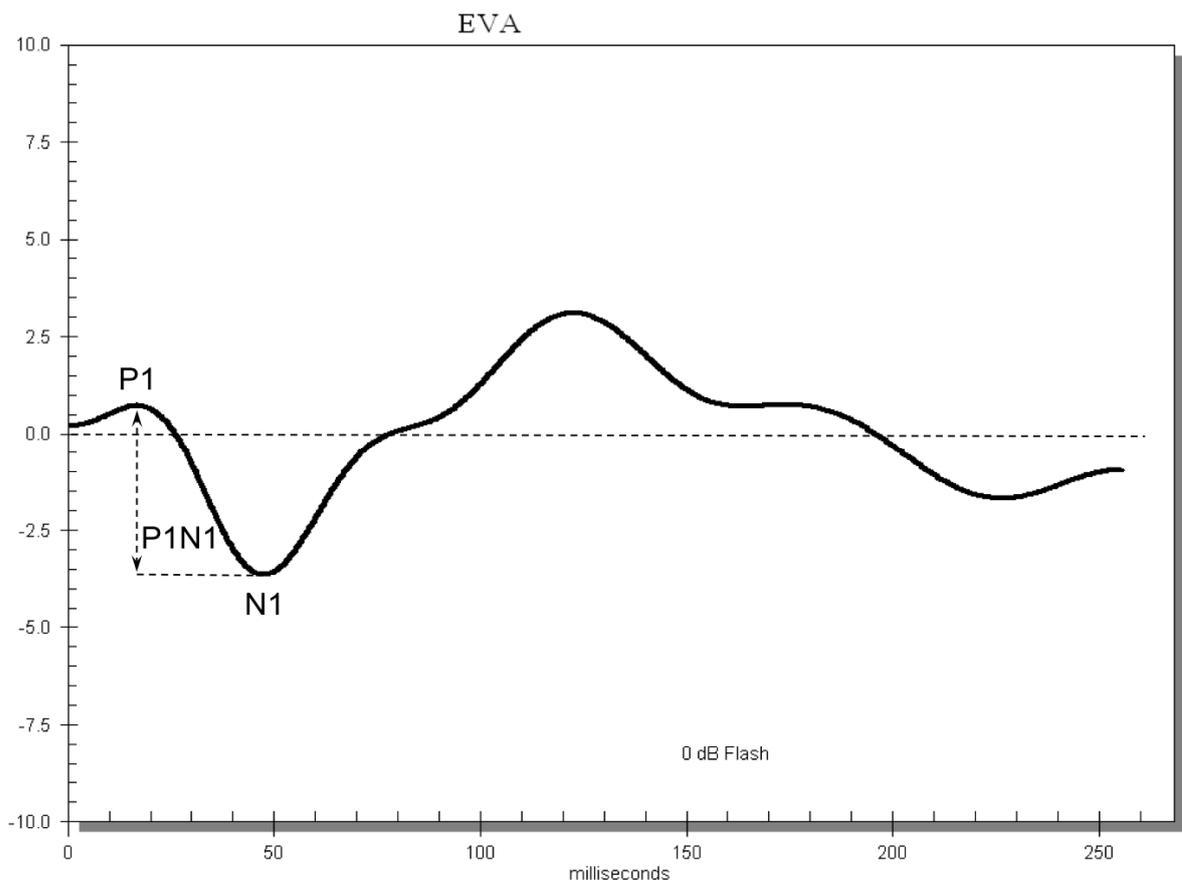


Figura 3. Exemplo de um traçado normal do EVA. A seta vertical tracejada indica a amplitude máxima das ondas P1 e N1 e a amplitude do componente P1N1, expressas em microvolts (μV). A amplitude do componente P1N1 é dada pela somatória da amplitude de P1 e N1. Fonte do autor.

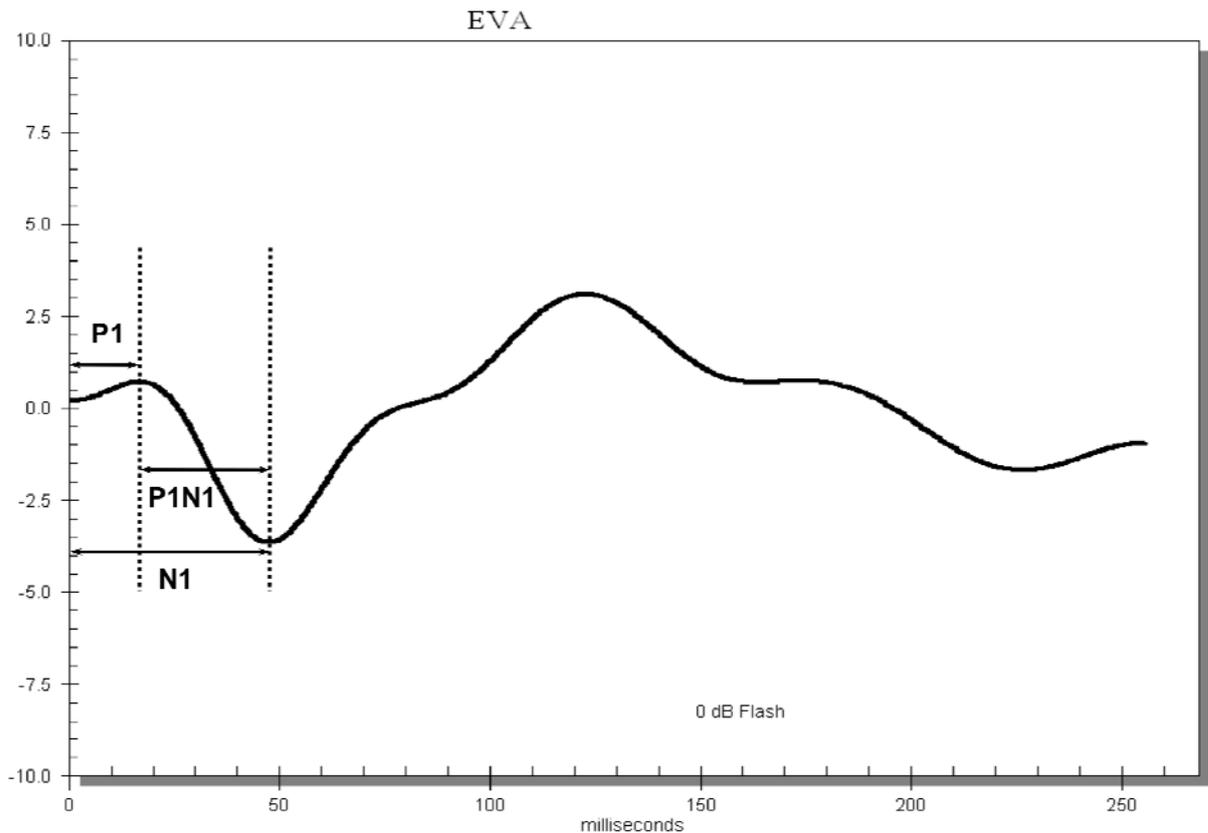


Figura 4. O tempo de culminação é dado pelo tempo decorrido entre o aparecimento do estímulo luminoso até a amplitude máxima da onda, sendo expresso em milissegundos (ms). A duração do componente P1N1 é dada pela diferença entre os tempos de culminação de N1 e de P1. Na figura, os tempos de culminação de P1 e N1 e a duração de P1N1 estão representados pela seta bidirecional e a amplitude máxima das ondas pela linha tracejada vertical. Fonte do autor.

Considerando-se o grupo controle na sua totalidade (280 olhos), incluindo-se todas as faixas etárias e ambos os sexos, encontraram-se os seguintes valores normativos para as variáveis (Tabela 1 e Figura 5):

Tabela 1. Valores normativos para média, desvio-padrão, mediana, mínimo, máximo e intervalo de confiança para 280 olhos de 140 indivíduos normais, de todas as faixas etárias e ambos os sexos. Os valores de amplitude estão expressos em microvolts (μV). Os valores de tempo de culminação e duração estão expressos em milissegundos (ms).

Ondas	Média ($\pm dp$)	Mediana	Mínimo	Máximo	IC 95%
Amplitude P1	2,0 ($\pm 0,4$)	1,8	-1,9	10,5	1,9;2,0
Amplitude N1	-3,9 ($\pm 0,4$)	-3,9	-13,6	-0,3	-4,0;-3,9
Amplitude P1N1	5,8 ($\pm 0,6$)	5,8	1,2	18,9	5,7;5,9
T.Culm. P1	23,1 ($\pm 1,1$)	23,2	17,5	29,0	22,9;23,2
T.Culm. N1	41,5 ($\pm 1,4$)	41,4	36,5	52,0	41,4;41,7
Duração P1N1	18,3 ($\pm 0,7$)	18,2	12,0	25,5	18,2;18,4

Abreviaturas: dp = desvio-padrão, IC = intervalo de confiança, T.Culm. = tempo de culminação

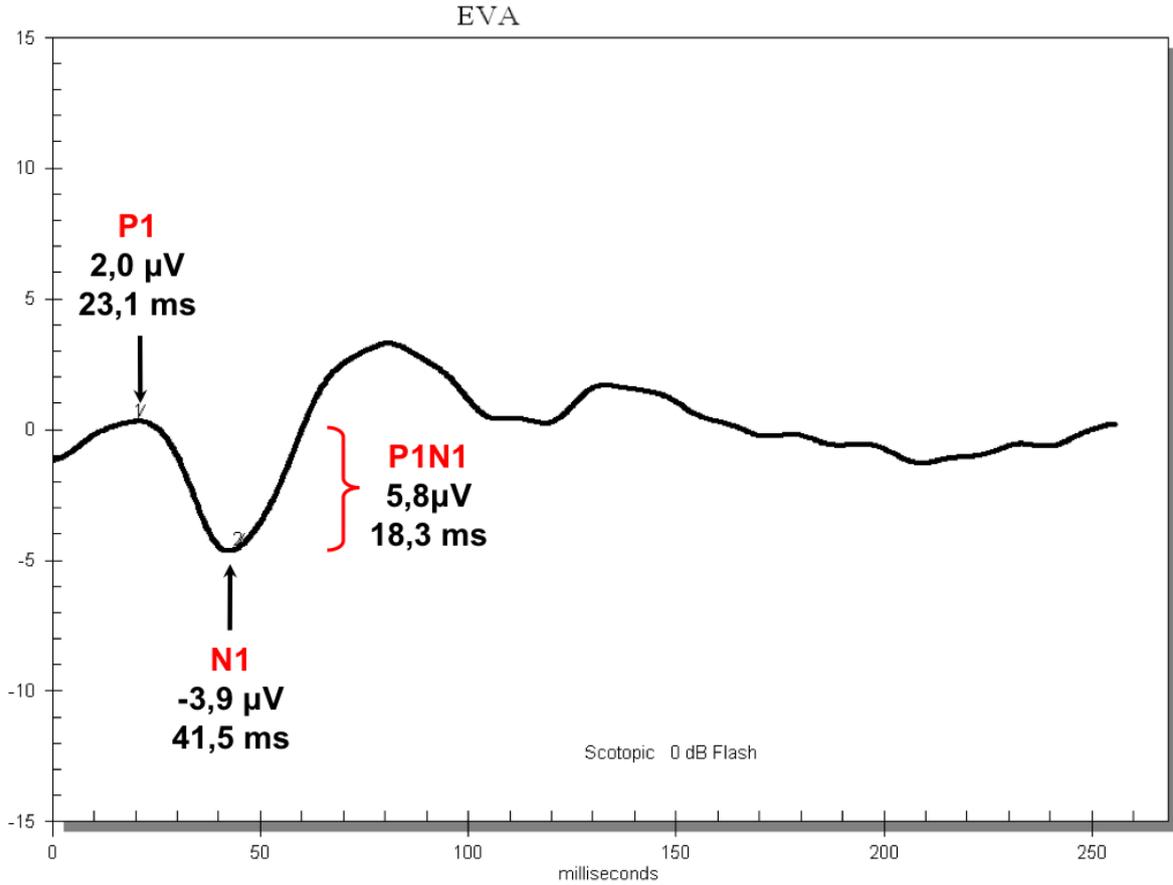


Figura 5. Valores das médias de amplitude das ondas P1, N1 e do componente P1N1 e das médias de tempo de culminação das ondas P1 e N1 e da duração do componente P1N1 para 280 olhos de 140 indivíduos normais, incluindo todas as faixas etárias e ambos os sexos. Os valores de amplitude estão expressos em μV e os valores de tempo de culminação e duração estão expressos em milissegundos (ms). Fonte do autor.

Os dados descritivos de acordo com o olho estudado encontram-se na Tabela 2, incluindo 140 olhos direitos e 140 olhos esquerdos de 280 indivíduos normais do grupo controle.

Tabela 2. Valores normativos para média, desvio-padrão, mediana, mínimo, máximo e intervalo de confiança, de acordo com o olho, para 140 indivíduos normais (140 olhos direitos e 140 olhos esquerdos), incluindo todas as faixas etárias e ambos os sexos. Os valores de amplitude estão expressos em microvolts (μV). Os valores de tempo de culminação e duração estão expressos em milissegundos (ms).

Olho	Ondas	Média (\pm dp)	Mediana	Mínimo	Máximo	IC 95%
Direito	Amplitude P1	1,9 (\pm 1,2)	1,8	-1,3	6,9	1,7;2,1
	Amplitude N1	-3,9 (\pm 1,8)	-3,8	-9,6	-0,3	-4,2;-3,6
	Amplitude P1N1	5,9 (\pm 2,4)	5,6	1,7	13,1	5,5;6,3
	T.Culm. P1	23,0 (\pm 1,8)	23,0	17,5	28,5	22,7;23,3
	T.Culm. N1	41,6 (\pm 2,4)	41,5	37,0	52,0	41,2;42,0
	Duração P1N1	18,5 (\pm 2,1)	18,5	14,0	25,0	18,1;18,8
Esquerdo	Amplitude P1	2,0 (\pm 1,5)	1,8	-1,9	10,5	1,8;2,3
	Amplitude N1	-3,9 (\pm 2,1)	-3,5	-13,6	-0,7	-4,3;-3,5
	Amplitude P1N1	5,7 (\pm 3,6)	5,4	1,2	18,9	5,1;6,3
	T.Culm. P1	23,1 (\pm 2,6)	23,0	20,0	29,0	22,6;23,5
	T.Culm. N1	41,5 (\pm 2,6)	41,0	36,5	52,0	41,0;41,9
	Duração P1N1	18,2 (\pm 2,2)	18,0	12,0	25,5	17,8;18,6

Abreviaturas: dp = desvio-padrão, IC = intervalo de confiança, T.Culm. = tempo de culminação

A Tabela 3 mostra os valores normativos de média, desvio-padrão, mediana, máximo, mínimo e intervalo de confiança de 95% para a amplitude de P1, N1 e P1N1 nos olhos direito e esquerdo, de acordo com a faixa etária.

A Tabela 4 mostra os valores normativos de média, desvio-padrão, mediana, máximo, mínimo e intervalo de confiança de 95% e a faixa de normalidade para o tempo de culminação de P1 e N1 e para a duração de P1N1 nos olhos direito e esquerdo, de acordo com a faixa etária.

Tabela 3. Dados descritivos das variáveis média, desvio-padrão, mediana, mínimo, máximo e intervalo de confiança para as amplitudes das ondas P1, N1 e P1N1, para ambos os sexos, de acordo com a faixa etária, em 280 olhos normais. Cada faixa etária é composta por 20 olhos direitos e 20 olhos esquerdos. Os valores de amplitude estão expressos em microvolts (μV).

	Onda	Idade	Média (\pm dp)	Mediana	Mínimo	Máximo	IC 95%
OLHO DIREITO	Amplitude P1	0-10	1,5 (\pm 1,2)	1,20	-0,5	4,0	0,9;2,0
		11-20	1,4 (\pm 0,7)	1,5	0,2	3,2	1,0;1,7
		21-30	1,7 (\pm 1,3)	1,2	-0,5	5,9	1,1;2,2
		31-40	2,6 (\pm 1,2)	2,7	-1,3	4,6	2,1;3,2
		41-50	1,7 (\pm 1,2)	1,3	0,1	4,8	1,1;2,3
		51-60	2,5 (\pm 1,1)	2,4	0,8	5,3	1,9;3,0
		> 60	2,1 (\pm 1,4)	1,9	0,7	6,9	1,5;2,7
	Amplitude N1	0-10	-4,7 (\pm 1,7)	-4,4	-9,2	-1,8	-5,5;-3,9
		11-20	-3,2 (\pm 1,0)	-3,4	-4,7	-1,5	-3,7;-2,7
		21-30	-4,1 (\pm 1,7)	-3,8	-7,4	-1,7	-4,8;-3,3
		31-40	-3,8 (\pm 1,7)	-3,9	-9,0	-1,4	-4,6;-3,1
		41-50	-3,5 (\pm 1,8)	-3,4	-7,5	-0,3	-4,3;-2,7
		51-60	-4,2 (\pm 2,3)	-3,9	-9,6	-0,8	-5,3;-3,2
		> 60	-4,0 (\pm 1,9)	-3,4	-8,2	-1,5	-4,9;-3,2
	Amplitude P1N1	0-10	6,4 (\pm 2,3)	6,4	2,3	12,0	5,4;7,4
		11-20	4,6 (\pm 1,3)	4,4	2,5	6,8	4,0;5,2
		21-30	5,8 (\pm 2,2)	5,5	2,5	9,9	4,8;6,8
		31-40	6,5 (\pm 2,1)	6,5	1,9	11,7	5,5;7,5
		41-50	5,2 (\pm 2,5)	5,2	1,7	9,9	4,1;6,4
		51-60	6,7 (\pm 3,1)	5,7	2,9	13,1	5,4;8,1
		> 60	6,2 (\pm 2,6)	5,3	3,0	12,6	5,0;7,3
OLHO ESQUERDO	Amplitude P1	0 a 10	1,7 (\pm 1,5)	1,5	-0,8	4,1	1,1;2,4
		11 a 20	1,8 (\pm 0,8)	1,9	0,2	3,5	1,4;2,1
		21 a 30	1,7 (\pm 1,4)	1,7	-0,7	5,6	1,1;2,3
		31 a 40	2,3 (\pm 1,2)	2,1	-0,4	4,7	1,7;2,8
		41 a 50	1,9 (\pm 1,2)	1,7	-0,1	4,6	1,3;2,5
		51 a 60	2,4 (\pm 1,6)	2,3	0,4	5,6	1,7;3,1
		> 60	2,3 (\pm 2,3)	2,0	-1,9	10,5	1,3;3,3
	Amplitude N1	0 a 10	-4,5 (\pm 1,9)	-3,9	-8,8	-1,4	-5,3;-3,6
		11 a 20	-3,4 (\pm 1,7)	-2,9	-7,3	-0,7	-4,2;-2,6
		21 a 30	-3,7 (\pm 1,7)	-3,6	-7,3	-1,5	-4,5;-3,0
		31 a 40	-3,5 (\pm 2,2)	-3,3	-10,9	-0,8	-4,5;-2,5
		41 a 50	-3,7 (\pm 1,9)	-3,5	-7,4	-1,0	-4,5;-2,8
		51 a 60	-4,3 (\pm 3,0)	-2,9	-13,6	-1,9	-5,7;-3,0
		> 60	-4,2 (\pm 2,4)	-3,5	-8,4	-0,8	-5,3;-3,1
	Amplitude P1N1	0 a 10	6,2 (\pm 2,8)	6,5	1,2	12,9	4,9;7,5
		11 a 20	5,2 (\pm 2,0)	5,1	1,2	10,0	4,3;6,1
		21 a 30	5,5 (\pm 2,5)	4,7	2,2	11,0	4,4;6,6
		31 a 40	5,8 (\pm 2,9)	5,3	1,8	15,5	4,5;7,1
		41 a 50	5,6 (\pm 2,7)	5,7	1,6	9,4	4,4;6,8
		51 a 60	4,9 (\pm 6,4)	4,7	2,5	18,3	2,1;7,8
		> 60	6,8 (\pm 3,9)	5,5	2,3	18,9	5,0;8,5

Abreviaturas: dp = desvio-padrão, IC = intervalo de confiança

Tabela 4. Dados descritivos das variáveis média, desvio-padrão, mediana, mínimo, máximo e intervalo de confiança para o tempo de culminação das ondas P1 e N1 e para a duração de P1N1, para ambos os sexos, de acordo com a faixa etária, em 280 olhos normais. Cada faixa etária é composta por 20 olhos direitos e 20 olhos esquerdos. Os valores de tempo de culminação e duração estão expressos em milissegundos (ms).

	Onda	Idade	Média (\pm dp)	Mediana	Mínimo	Máximo	IC 95%
OLHO DIREITO	T.Culm. P1	0-10	21,5 (\pm 2,1)	21,5	17,5	25,5	20,5;22,4
		11-20	22,5 (\pm 1,2)	22,5	19,5	25,0	22,0;23,1
		21-30	22,6 (\pm 1,3)	23,0	20,0	25,0	22,0;23,2
		31-40	23,3 (\pm 1,4)	23,5	20,0	25,5	22,7;23,9
		41-50	23,5 (\pm 1,7)	23,7	20,5	28,0	22,7;24,3
		51-60	23,4 (\pm 1,5)	23,2	20,0	27,0	22,7;24,0
		> 60	24,6 (\pm 2,1)	24,7	20,0	28,5	23,6;25,5
	T.Culm. N1	0-10	39,9 (\pm 2,7)	39,0	37,0	46,5	38,7;41,2
		11-20	40,1 (\pm 1,4)	40,0	38,5	45,0	39,5;40,7
		21-30	41,1 (\pm 1,5)	41,2	39,0	43,5	40,4;41,8
		31-40	41,5 (\pm 1,7)	42,0	38,0	45,0	40,7;42,3
		41-50	41,8 (\pm 1,7)	41,5	40,0	46,0	41,0;42,6
		51-60	42,6 (\pm 1,7)	42,0	40,5	47,0	41,8;43,3
		> 60	44,2 (\pm 2,6)	44,0	40,0	52,0	43,0;45,3
	Duração P1N1	0-10	18,2 (\pm 2,5)	17,5	14,0	24,0	17,1;19,3
		11-20	17,5 (\pm 1,7)	17,2	15,0	22,0	16,8;18,3
		21-30	18,5 (\pm 1,8)	18,7	16,0	22,5	17,7;19,2
		31-40	18,1 (\pm 1,8)	18,2	15,0	20,5	17,3;18,9
		41-50	18,3 (\pm 1,5)	18,0	15,5	21,0	17,6;19,0
		51-60	19,2 (\pm 1,8)	19,0	16,0	23,0	18,3;20,0
		> 60	19,6 (\pm 2,8)	20,0	15,0	25,0	18,3;20,8
OLHO ESQUERDO	T.Culm. P1	0 a 10	20,4 (\pm 4,5)	21,0	20,0	25,0	18,4;22,4
		11 a 20	22,8 (\pm 1,3)	23,0	20,0	25,0	22,2;23,4
		21 a 30	23,0 (\pm 2,0)	23,0	20,0	28,0	22,1;23,9
		31 a 40	23,8 (\pm 1,6)	23,0	21,0	27,0	23,0;24,5
		41 a 50	23,2 (\pm 1,9)	23,0	20,0	28,0	22,4;24,1
		51 a 60	23,9 (\pm 1,7)	24,0	20,0	27,0	23,1;24,7
		> 60	24,5 (\pm 2,2)	24,0	20,0	29,0	23,6;25,5
	T.Culm. N1	0 a 10	39,8 (\pm 2,9)	39,0	36,5	47,5	38,5;41,1
		11 a 20	40,1 (\pm 1,5)	40,0	37,0	44,0	39,4;40,7
		21 a 30	41,0 (\pm 2,1)	40,5	37,5	46,0	40,0;42,0
		31 a 40	41,3 (\pm 1,9)	41,0	39,0	47,0	40,5;42,2
		41 a 50	41,6 (\pm 2,0)	41,0	38,5	46,0	40,7;42,4
		51 a 60	41,8 (\pm 2,0)	41,0	39,5	47,0	41,0;42,7
		> 60	44,6 (\pm 2,7)	44,0	40,0	52,0	43,4;45,8
	Duração P1N1	0 a 10	18,3 (\pm 2,5)	17,7	14,5	25,5	17,2;19,5
		11 a 20	17,2 (\pm 2,0)	17,0	12,0	21,0	16,3;18,1
		21 a 30	18,0 (\pm 1,9)	18,0	14,5	21,5	17,2;18,8
		31 a 40	17,5 (\pm 2,1)	17,0	13,0	22,0	16,6;18,5
		41 a 50	18,3 (\pm 1,8)	18,5	15,0	21,0	17,5;19,1
		51 a 60	18,0 (\pm 2,0)	18,0	14,0	22,0	17,1;18,9
		> 60	20,1 (\pm 2,2)	20,0	15,0	24,0	19,1;21,1

Abreviaturas: dp = desvio-padrão, IC = intervalo de confiança, T.Culm. = tempo de culminação

Na análise comparativa entre os sexos, a única diferença estatisticamente significativa encontrada foi para a amplitude de P1N1 do olho esquerdo ($p=0,03$), com médias de amplitude maiores no sexo feminino em indivíduos menores que 60 anos (Figura 6 e Tabela 5).

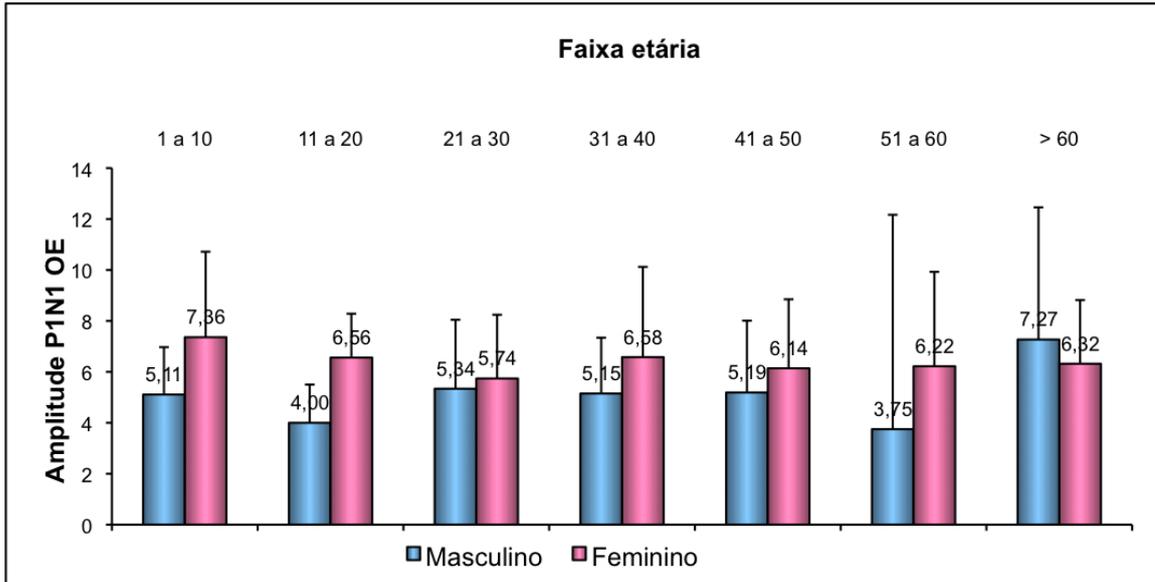


Figura 6. Comparação entre os sexos masculino e feminino da amplitude de P1N1 no olho esquerdo, expressa em microvolts (μV). Observa-se que as médias de amplitude são maiores no sexo feminino, à exceção no grupo acima de 60 anos de idade.

Tabela 5. Dados descritivos da média de amplitudes do componente P1N1 do olho esquerdo de acordo com o sexo e a faixa etária em 140 olhos de indivíduos normais. O valor médio das amplitudes está expresso em microvolts (μV). As médias de amplitudes são maiores no sexo feminino ($p=0,03$).

Sexo Masculino			Sexo Feminino			p-valor
Média (μV)	Desvio-padrão	IC 95%	Média (μV)	Desvio-padrão	IC 95%	
5,12	4,15	4,16;6,09	6,42	2,84	5,75;7,08	0,03

Abreviaturas: μV = microvolts, IC = intervalo de confiança

Na análise comparativa entre as faixas etárias, foi encontrada diferença estatisticamente significativa para a amplitude de P1 no olho direito ($p=0,01$; coeficiente de Pearson = 0,199). Além disso, ambos os olhos apresentaram diferença estatisticamente significativa do tempo de culminação de P1 ($p=0,00$ para ambos os olhos, com coeficiente de Pearson de 0,466 para o olho direito e de 0,392 para o olho esquerdo), de N1 ($p=0,00$ para ambos os olhos, com coeficiente de Pearson de 0,563 para o olho direito e de 0,517 para o olho esquerdo) e na duração de P1N1 ($p=0,003$ com coeficiente de Pearson = 0,246 para o olho direito e $p=0,004$ com coeficiente de Pearson = 0,237), refletindo um aumento do valor dessas variáveis com a idade.

4.2 Grupo de estudo

O grupo de estudo incluiu três subgrupos: I) Atrofia bulbar, com 10 olhos; II) Retinose pigmentar, com 20 olhos; e III) Atrofia óptica (glaucoma avançado), com 10 olhos. A estatística descritiva do grupo de estudo encontra-se na Tabela 6 e a Figura 7 exemplifica os diferentes traçados encontrados no EVA de acordo com os subgrupos.

Tabela 6. Estatística descritiva das médias (com desvio-padrão) das ondas do EVA no grupo controle (280 olhos) e no grupo de estudo, incluindo o grupo com Atrofia bulbar (10 olhos), o grupo com Retinose pigmentar (20 olhos) e o grupo com Glaucoma avançado (10 olhos). Os valores de amplitude estão expressos em microvolts (μV). Os valores de tempo de culminação e duração estão expressos em milissegundos (ms).

Grupos	Amplitude P1 ($\pm\text{dp}$)	Amplitude N1 ($\pm\text{dp}$)	Amplitude P1N1 ($\pm\text{dp}$)	T.Culm. P1 ($\pm\text{dp}$)	T.Culm. N1 ($\pm\text{dp}$)	Duração P1N1 ($\pm\text{dp}$)
Normal	2,0 ($\pm 0,4$)	-3,9 ($\pm 0,4$)	5,8 ($\pm 0,6$)	23,1 ($\pm 1,1$)	41,5 ($\pm 1,4$)	18,3 ($\pm 0,7$)
Atrofia bulbar	0,2 ($\pm 0,3$)	-0,3 ($\pm 0,3$)	0,5 ($\pm 0,2$)	24,9 ($\pm 3,6$)	44,0 ($\pm 7,4$)	19,1 ($\pm 4,6$)
Retinose pigmentar	0,3 ($\pm 0,5$)	-1,0 ($\pm 0,7$)	1,3 ($\pm 0,9$)	24,7 ($\pm 6,7$)	51,9 ($\pm 12,5$)	26,8 ($\pm 10,0$)
Glaucoma avançado	5,1 ($\pm 3,0$)	-7,6 ($\pm 4,2$)	12,6 ($\pm 6,9$)	24,2 ($\pm 2,1$)	60,1 ($\pm 10,1$)	35,9 ($\pm 9,0$)

Abreviaturas: dp = desvio-padrão, IC = intervalo de confiança, T.Culm. = tempo de culminação

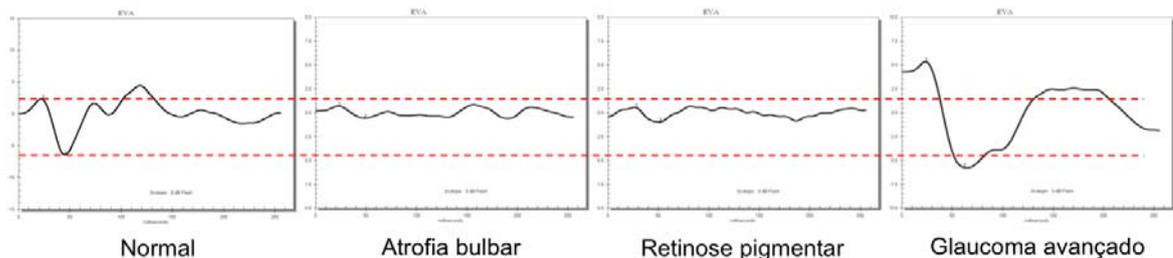


Figura 7. Exemplos de traçados do EVA nos diferentes grupos de indivíduos participantes do estudo. No grupo normal observa-se o traçado elétrico bem definido das ondas P1 e N1. Nos grupos com atrofia bulbar e retinose pigmentar observa-se principalmente a diminuição das amplitudes de ondas, enquanto no grupo com glaucoma avançado há um aumento da amplitude de ondas e do tempo de culminação de N1. Fonte do autor.

4.2.1 Atrofia bulbar

A análise das ondas do EVA em 10 olhos com atrofia bulbar evidenciou diminuição estatisticamente significativa na amplitude das ondas P1, N1 e P1N1 quando comparadas a olhos normais. Não foram encontradas diferenças nos tempos de culminação de P1, N1 e P1N1 entre os grupos estudados (Tabelas 6 e 7 e Figura 8).

Tabela 7. Análise estatística para a comparação das médias dos grupos normal e atrofia bulbar utilizando-se o teste t. Os valores de amplitude estão expressos em microvolts (μV). Os valores de tempo de culminação e duração estão expressos em milissegundos (ms).

	Diferença das médias	IC 95%	valor de t	p-valor
Amplitude P1	1,8	1,5;2,0	14,6	<0,001
Amplitude N1	-3,6	-3,9;-3,4	-25,2	<0,001
Amplitude P1N1	5,4	5,1;5,8	29,6	<0,001
T.Culm. P1	-1,8	-4,4;0,8	-1,6	0,154
T. Culm. N1	-2,4	-7,7;2,9	-1,0	0,338
Duração P1N1	-0,7	-4,0;2,6	-0,5	0,659

Abreviaturas: IC = intervalo de confiança, T.Culm. = tempo de culminação, < = menor que

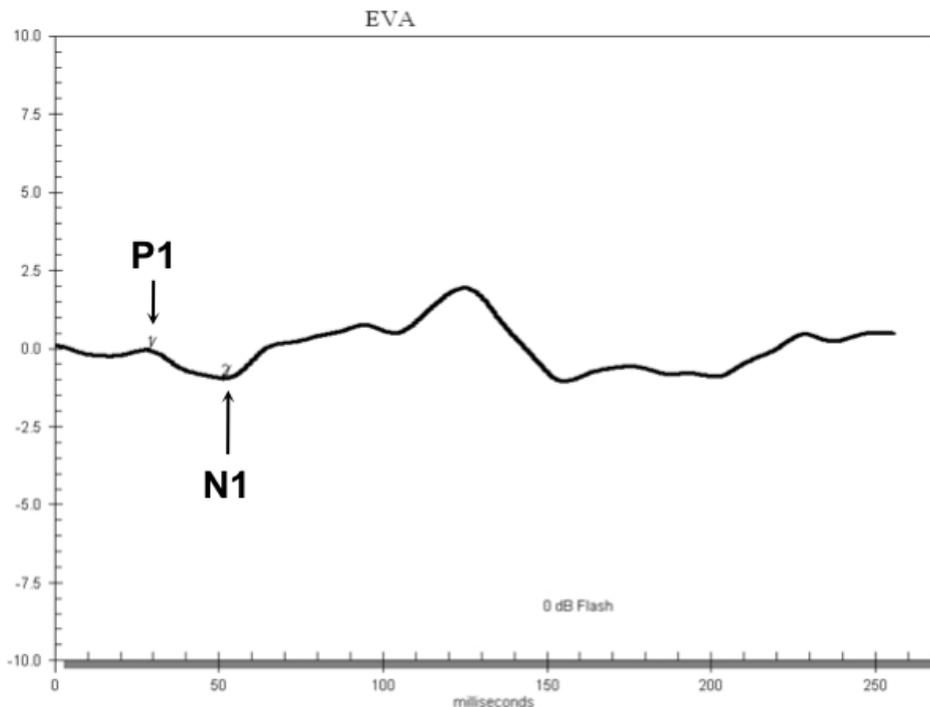


Figura 8. Exemplo de registro do EVA em paciente com atrofia bulbar. Observa-se diminuição da amplitude das ondas P1 e N1, com amplitude do componente P1N1 menor que 1 μV . Fonte do autor.

4.2.2 Retinose pigmentar

A análise das ondas do EVA em 20 olhos com retinose pigmentar evidenciou diminuição estatisticamente significativa na amplitude das ondas P1, N1 e P1N1 quando comparadas a olhos normais (Figura 9). Foi também encontrado um aumento estatisticamente significativo no tempo de culminação de N1 e na duração de P1N1 nos pacientes com retinose pigmentar, porém a dispersão dos dados em

torno da média foi maior que nos indivíduos normais. Apesar do tempo de culminação médio de P1 ter sido maior nos indivíduos com retinose pigmentar do que nos olhos normais, não foi encontrada diferença estatisticamente significativa, observando-se grande dispersão de dados para essa variável (Tabelas 6 e 8).

Tabela 8. Análise estatística para a comparação das médias dos grupos normal e retinose pigmentar utilizando-se o teste t. Os valores de amplitude estão expressos em microvolts (μV). Os valores de tempo de culminação e duração estão expressos em milissegundos (ms).

	Diferença das médias	IC 95%	valor de t	p-valor
Amplitude P1	1,7	1,5;2,0	12,9	<0,001
Amplitude N1	-2,9	-3,3;-2,5	-14,6	<0,001
Amplitude P1N1	4,6	4,2;5,2	18,1	<0,001
T.Culm. P1	-1,5	-4,7;1,6	-1,0	0,316
T. Culm. N1	-10,3	-16,1;-4,4	-3,7	0,002
Duração P1N1	-8,4	-13,1;-3,6	-3,7	0,002

Abreviaturas: IC = intervalo de confiança, T.Culm. = tempo de culminação, < = menor que

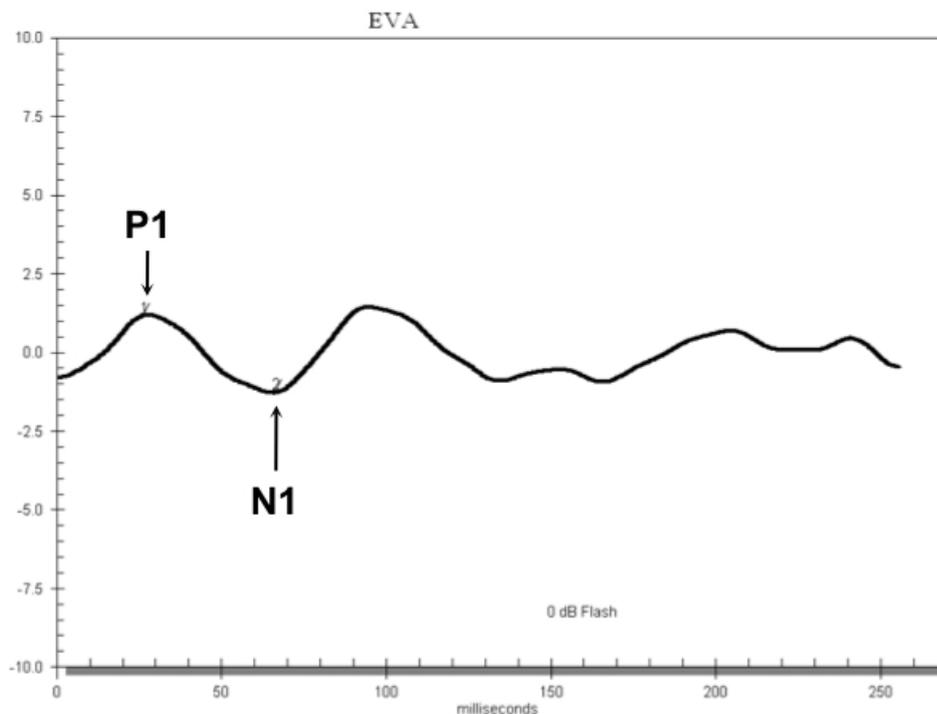


Figura 9. Exemplo de registro do EVA em paciente com retinose pigmentar. Observa-se diminuição da amplitude das ondas P1 e N1 e aumento do tempo de culminação da onda N1. Fonte do autor.

4.2.3 Atrofia óptica por glaucoma avançado

A análise de ondas do EVA em 10 olhos com glaucoma avançado evidenciou aumento estatisticamente significativo na amplitude de P1, N1 e P1N1 quando comparada a olhos normais. Foi observado também aumento estatisticamente significativo no tempo de culminação de N1 e na duração de P1N1 em relação aos olhos normais (Figura 10). Ressalta-se contudo, que a dispersão de dados para todas essas variáveis foi maior no grupo com glaucoma. Quanto ao tempo de culminação de P1, não foi encontrada diferença estatisticamente significativa entre os olhos com glaucoma avançado e os normais (Tabelas 6 e 9).

Tabela 9. Análise estatística para a comparação das médias dos grupos normal e glaucoma avançado utilizando-se o teste t. Os valores de amplitude estão expressos em microvolts (μV). Os valores de tempo de culminação e duração estão expressos em milissegundos (ms).

	Diferença das médias	IC 95%	valor de t	p-valor
Amplitude P1	-3,0	-5,2;-0,9	-3,2	0,010
Amplitude N1	3,6	0,7;6,6	2,7	0,022
Amplitude P1N1	-6,6	-11,6;-1,7	-3,0	0,014
T.Culm. P1	-1,6	-2,5;0,4	-1,6	0,147
T. Culm. N1	-18,5	-25,7;-11,2	-5,8	<0,001
Duração P1N1	-17,5	-23,9;-11,1	-6,2	<0,001

Abreviaturas: IC = intervalo de confiança, T.Culm. = tempo de culminação

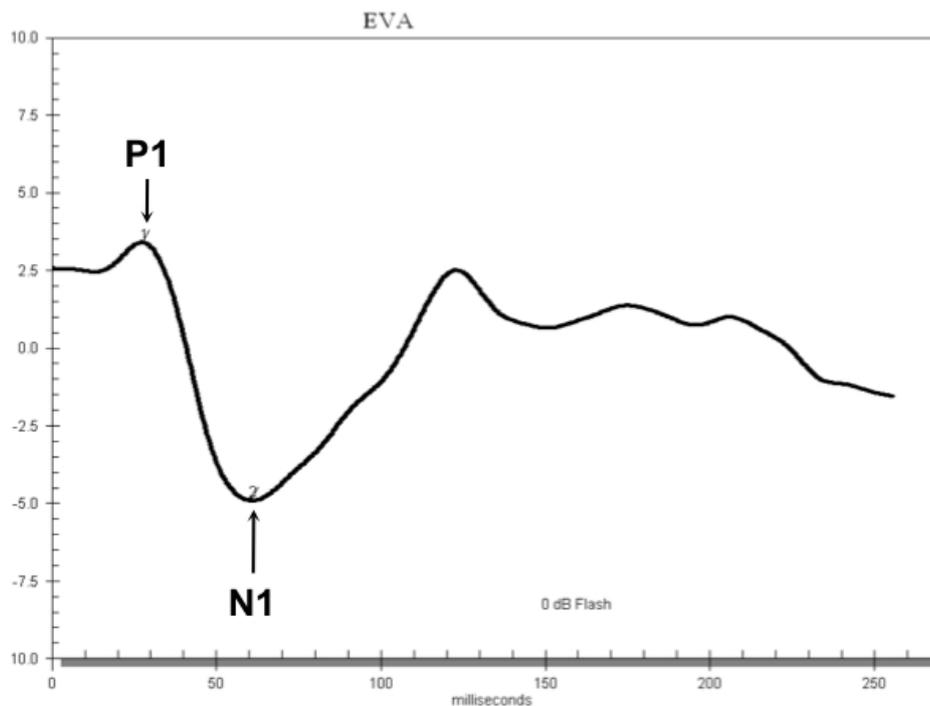


Figura 10. Exemplo de registro do EVA em paciente com atrofia óptica glaucomatosa. Observa-se aumento da amplitude das ondas P1 e N1 e do componente P1N1, além do aumento do tempo de culminação da onda N1 e da duração de P1N1. Fonte do autor.

5 *DISCUSSÃO*

Os chamados potenciais visuais evocados são potenciais de ação elétrica de baixa amplitude suscitados por estimulação luminosa adequada que refletem a integridade das vias ópticas desde a retina até o córtex visual primário.²⁶ As respostas aos estímulos luminosos podem ser transientes ou estacionárias. As respostas transientes são obtidas através de um estímulo luminoso de curta duração que é percebido pelos centros visuais superiores, refletindo a resposta cortical a partir de um estado de repouso relativo. Por sua vez, a resposta estacionária é obtida através da rápida repetição dos estímulos luminosos, gerando oscilações elétricas morfológicamente semelhantes que refletem um estado de estimulação visual contínua.^{14, 26}

Os potenciais evocados transientes são os mais utilizados na prática clínica e tem por objetivo detectar alterações nas vias ópticas quando não há sinais aparentes de disfunção ocular, ou seja, em casos de déficit visual inexplicado.²⁷ Tais potenciais podem ser registrados através de estímulos com flash (não-estruturados) ou de estímulos em padrão reverso (estruturados).

Os potenciais visuais evocados por flash luminoso (PVE flash) consistem numa série alternante de ondas positivas e negativas provenientes de uma estimulação da retina central e periférica.²⁶ O PVE flash não apresenta correlação com a acuidade visual e representa uma resposta vigorosa e resistente do córtex visual que se altera apenas em casos de comprometimento grave e extenso das vias ópticas.²⁶ Mesmo apresentando um padrão de ondas característico, sua morfologia pode variar mesmo entre indivíduos normais.²⁷ O PVE por estímulo em padrão reverso (também chamado de PVE xadrez) apresenta uma resposta mais estável entre os indivíduos e correlaciona-se com a acuidade visual por testar o poder de resolução do sistema visual através da apresentação de estímulos de diferentes tamanhos.^{14, 26, 28}

Os parâmetros utilizados na avaliação dos potenciais evocados são a amplitude e o tempo de culminação. A amplitude é relacionada à integridade funcional da via óptica, enquanto o tempo de culminação refere-se à condução do estímulo visual.²⁹ A análise da amplitude e do tempo de culminação permite investigar a fisiopatologia de diversas afecções neuro-oftalmológicas.²⁸ Além disso, a localização topográfica de lesões pode ser determinada pelo tipo de estímulo empregado (por exemplo, estimulação monocular avaliando a região pré-

quiasmática)³⁰ e pela associação com outras técnicas eletrofisiológicas (por exemplo, ERG de padrão reverso avaliando lesões da mácula ou nervo óptico).²⁸

Para a análise do tempo de culminação das ondas do PVE, é necessário considerar tanto a transformação eletromagnética dos processos fotoquímicos em potenciais de ação quanto a condução do estímulo visual desde a retina até o córtex visual.¹⁴ De acordo com a intensidade do estímulo, os fotorreceptores necessitam de 1 a 3 ms para produzirem um potencial elétrico a ser transmitido às células bipolares e daí para as células ganglionares da retina, gerando assim um potencial de ação. Esse primeiro potencial de ação retiniano gerado nas células ganglionares ocorre de 20 a 30 ms após a estimulação luminosa, sendo transmitido ao córtex visual após aproximadamente 50 ms.^{7,14} Porém, num PVE xadrez, por exemplo, os potenciais precoces apresentam tempo de culminação ao redor de 100 ms e esse atraso deve-se possivelmente ao processamento retiniano da informação, sua transmissão pelas vias ópticas e seu processamento cortical, etapas necessárias para que ocorra uma excitação neuronal sincronizada que corresponde a cerca de duas vezes o tempo real de condução do estímulo.¹⁴

O EVA é uma modalidade de potencial visual evocado originalmente descrito como proveniente do nervo óptico.¹⁸ Apresenta-se como um exame de fácil execução e economicamente viável, já que não utiliza equipamentos ou materiais diferentes daqueles usualmente empregados na realização do PVE flash. Seu traçado elétrico normal é representado por uma onda positiva inicial, denominada onda P1, seguida de uma onda negativa de maior amplitude, denominada onda N1, que representa o principal componente do exame.¹⁸ Da amplitude positiva máxima de P1 à amplitude negativa máxima de N1 foi isolado o componente P1N1.

As ondas P1 e N1 foram constantes e reprodutíveis em todos os olhos normais submetidos ao exame. A amplitude média encontrada de P1 foi de 2,0 μ V e a amplitude média de N1 foi de -3,9 μ V, enquanto a amplitude média do componente P1N1 foi de 5,8 μ V. O tempo de culminação médio de P1 foi de 23,1 ms, o de N1 foi de 41,5 ms e a duração média do componente P1N1 foi de 18,3 ms.

Na comparação entre os sexos, não foram encontradas diferenças significativas entre os olhos direito e esquerdo, à semelhança do que é descrito para os exames de potenciais visuais evocados.²² A única exceção observada foi a amplitude do componente P1N1 do olho esquerdo, que apresentou médias maiores

em indivíduos normais do sexo feminino menores de 60 anos. Por se tratar de um achado isolado dentre todas as variáveis e por não haver diferenças estatisticamente significantes nas ondas P1 e N1 (formadoras do componente P1N1), é possível que essa diferença não possua significado clínico específico e que desapareça caso aumente-se o número amostral.

Avaliando-se o comportamento das ondas de acordo com a faixa etária, foi observado que o tempo de culminação de P1 e de N1 e a duração de P1N1 aumentam com a idade, à semelhança do que ocorre com os exames de PVE do tipo flash e xadrez.³¹⁻³⁶ Observou-se também que a amplitude de P1 no olho direito aumentou com a idade, mas tal achado deve ser considerado com cautela porque, apesar desta variável ter alcançado significância estatística, o coeficiente de correlação de Pearson sugere uma fraca associação.

As ondas P1 e N1 do EVA apresentaram tempos de culminação compatíveis com aquelas descritas para os componentes precoces do PVE flash (ondas 1 e 2).⁸

⁹ A onda P1 do EVA apresentou tempo de culminação médio de aproximadamente 23 ms (com intervalo de confiança de 95% variando de 22,9 a 23,2 ms) e a onda N1, considerada a principal onda do exame¹⁸, apresentou tempo de culminação médio de aproximadamente 41 ms (com intervalo de confiança de 95% variando de 41,4 a 41,7 ms). Contudo, é importante ressaltar que particularidades nos parâmetros técnicos do equipamento de eletrofisiologia podem afetar diretamente os tempos de culminação observados no exame. No presente estudo, o filtro de passagem inferior foi configurado para 30 Hz com o objetivo de diminuir a interferência dos potenciais elétricos musculares da região periocular e do encéfalo, resultando em aumento do tempo real de culminação em 5 a 10 ms.³⁸ Assim, corrigindo-se os valores obtidos nas ondas do EVA para os parâmetros de configuração do equipamento, observa-se que o tempo de culminação médio da onda P1 é semelhante àquele descrito para o potencial de ação do nervo óptico, ou seja, de aproximadamente 10 ms.¹⁰ Da mesma forma, o tempo de culminação médio de N1 possui características similares aos potenciais de ação provenientes das células ganglionares da retina.^{14,37} Além disso, como a técnica do EVA implica em estimulação luminosa monocular, considera-se que a origem da onda é pré-quiasmática, não devendo ser confundida com os potenciais subcorticais de origem pós-quiasmática que apresentam tempos de culminação menores que 30 ms.¹³

Para determinação definitiva de que as ondas encontradas no EVA não se tratavam de artefatos, foram formados grupos de estudo com olhos portadores de diferentes alterações. O grupo formado por atrofia bulbar foi utilizado como o controle negativo, visto que não é esperado o registro de potenciais de ação em olhos sem visão por total desorganização das estruturas intra-oculares, impedindo a captação do estímulo visual e a sua subsequente transmissão para a estrutura geradora do potencial elétrico. Todos os 10 olhos com atrofia bulbar incluídos no estudo apresentaram diminuição estatisticamente significativa da amplitude de ondas P1 e N1 e em nenhum caso o componente P1N1 foi superior a 1,0 μV , sugerindo que esse valor pode representar a amplitude mínima necessária para a presença de resposta ao estímulo luminoso. Assim, na pesquisa de resposta elétrica residual, a amplitude do componente P1N1 é a principal variável a ser avaliada, considerando-se que qualquer registro com amplitude inferior a 1,0 μV deve ser considerado como ausência de resposta. Em contrapartida, os tempos de culminação de P1 e de N1 e a duração de P1N1 não foram estatisticamente diferentes daqueles encontrados nos olhos normais, sugerindo que essas variáveis não devem ser consideradas como parâmetros para a avaliação de presença ou ausência de resposta funcional. Esses reduzidos potenciais de ação observados podem ter sido gerados pela musculatura periocular, ou mesmo na porção retrobulbar do nervo óptico, mantendo tempos de culminação semelhantes aos encontrados no EVA normal.

No grupo de estudo formado por olhos com retinose pigmentar, procurou-se avaliar a influência das células retinianas na geração do potencial elétrico do EVA. A retinose pigmentar compreende um grupo de doenças cuja característica comum é a degeneração progressiva de bastonetes e cones,²⁷ mas que, com sua progressão, ocorre degeneração secundária das camadas internas da retina, incluindo-se uma parcela significativa da camada de células ganglionares³⁹, com isquemia e hiperplasia reacional de astrócitos que causam palidez na cabeça do nervo óptico.⁴⁰⁻

44

Para avaliação funcional da retinose pigmentar, o principal teste eletrofisiológico é o ERG. Em se tratando de uma distrofia difusa e mista de fotorreceptores, nas suas fases iniciais observa-se redução acentuada da resposta de bastonetes, que subsequentemente evolui com desaparecimento da resposta de cones.⁴⁵⁻⁴⁷ Os potenciais visuais evocados não são rotineiramente empregados na avaliação da retinose pigmentar, mas tanto o comportamento de ondas estimulado

com flash quanto com padrão xadrez já foram estudados e sugerem que o aumento do tempo de culminação encontrado pode estar associado à degeneração difusa de fotorreceptores, mesmo na vigência de preservação funcional do nervo óptico.^{48,49}

No EVA, o comportamento das ondas em olhos com retinose pigmentar evidenciou diminuição estatisticamente significativa das amplitudes de P1, N1 e P1N1 em relação ao grupo controle. Como a intensidade do flash luminoso utilizado no EVA é igual àquele do PVE flash, e portanto capaz de suscitar respostas vigorosas em casos de normalidade, foi possível registrar respostas residuais mesmo em casos de degeneração retiniana avançada, caracterizadas por amplitudes reduzidas tanto para os potenciais do nervo óptico (onda P1) quanto da retina interna (onda N1). Quanto ao tempo de culminação de N1 e a duração de P1N1, observou-se um prolongamento significativamente maior nos olhos com retinose pigmentar quando comparado aos olhos normais, o que não aconteceu com o tempo de culminação de P1. Os achados para o tempo de culminação devem ser considerados com cautela devido à grande dispersão dos dados, mas o aumento do tempo de culminação de N1 e da duração de P1N1 é condizente com a diminuição da captação (observada pela diminuição de amplitudes de ondas) e, principalmente, da transmissão do estímulo visual ocasionados pela degeneração grave e difusa das camadas externas e internas da retina, impedindo a geração e a propagação do potencial de ação.²⁹ Em relação à preservação do tempo de culminação de P1, tal achado deve-se possivelmente à manutenção da condução do estímulo visual pelo nervo óptico apesar da isquemia retiniana interna.⁵⁰

De acordo com os trabalhos originais de Sole et al¹⁹, que descreveram ausência de resposta no EVA em casos de neurite óptica e de secção de nervo óptico mesmo na presença de ERG praticamente normal, o potencial de ação seria originado exclusivamente pelo nervo óptico. Para testar essa hipótese, foram selecionados indivíduos com atrofia óptica glaucomatosa. O glaucoma é considerado uma neuropatia óptica progressiva secundária a lesão nas células ganglionares da retina e na camada de fibras nervosas.⁵¹⁻⁵⁴ A avaliação funcional das diferentes camadas da retina e da condução neural pós-retiniana no glaucoma pode ser realizada pelo registro elétrico simultâneo do ERG de padrão reverso (através dos seus componentes P50 e N95) e do PVE xadrez (através do componente P100)⁵⁵ e a diferença entre o tempo de culminação de P100 e o de P50

reflete o tempo retinocortical do estímulo visual, sendo o seu aumento característico do dano nervoso glaucomatoso.⁵⁶

Como no EVA o estímulo luminoso é feito por um flash (estímulo desestruturado), não há interferência do nível de acuidade visual para a obtenção do potencial de ação. Nesse grupo de indivíduos foi encontrado aumento estatisticamente significativo das amplitudes de P1, N1 e de P1N1. Este é um achado peculiar, visto que no glaucoma avançado (principalmente se associado a hipertensão ocular), observa-se desde o comprometimento funcional leve de fotorreceptores^{57,58} até lesão anátomo-funcional grave da retina interna (células ganglionares e camada de fibras nervosas), causando diminuição de amplitudes no ERG de padrão reverso e no PVE xadrez.⁵⁹ Assim, seria esperada uma diminuição concomitante na amplitude de ondas do EVA, principalmente na hipótese do potencial ser gerado no nervo óptico ou na retina interna, fato que não ocorreu no presente estudo. De qualquer forma, foi observado um aumento estatisticamente significativo no tempo de culminação de N1 e da duração de P1N1, sugerindo transtorno na condução do estímulo na vigência de lesão da retina interna e nervo óptico. Para um melhor entendimento do comportamento das ondas do EVA na atrofia óptica glaucomatosa, faz-se necessário um estudo de correlação mais detalhado, envolvendo outros testes eletrofisiológicos e a influência dos sistemas magnocelular e parvocelular nos potenciais evocados.⁶⁰

Em resumo, diante do exposto, é possível classificar o EVA como uma modalidade de PVE flash capaz de gerar potenciais elétricos constantes e reproduzíveis. Seu traçado elétrico é caracterizado por uma onda positiva inicial (P1) seguida por uma onda negativa (N1), de maior amplitude e mais importante do ponto de vista funcional, já que se apresenta com tempo de culminação alterado em casos de retinose pigmentar e de atrofia óptica glaucomatosa. Pelas características eletrofisiológicas das ondas, pode-se inferir que a onda P1 representa o potencial de ação originado do nervo óptico e a onda N1 representa aquele proveniente das camadas retinianas internas, possivelmente da camada de células ganglionares. Assim, o EVA é um potencial evocado de fácil execução que pode ser utilizado na prática clínica para detecção de alterações funcionais neuroretinianas inespecíficas ou para avaliar respostas elétricas residuais em casos de atrofia bulbar e retinose pigmentar, podendo ser empregado de forma isolada ou associado a outros testes eletrofisiológicos.

6 CONCLUSÕES

6.1 Conclusão principal

- a. O Eletrovisuograma Axonal (EVA) é um potencial visual evocado por flash luminoso que serve para avaliação eletrofisiológica dos potenciais de ação originados do nervo óptico e das camadas internas da retina, podendo ser utilizado como método propedêutico único ou adjuvante na investigação de afecções neurorretinianas.

6.2 Conclusões secundárias

- a. O EVA é realizado por estimulação monocular, sem midríase e em condições mesópicas. É utilizado apenas um canal de registro, estando o eletrodo ativo localizado 2 cm temporalmente ao canto palpebral lateral, o eletrodo referência no lóbulo da orelha ipsilateral e o eletrodo terra na região frontal.
- b. Para a realização do exame utiliza-se a cúpula de Ganzfeld com intensidade de flash de 0 dB e taxa de repetição de 1,4 Hz. Os limites de filtro de passagem variam de 1 a 30 Hz, a amplificação do sinal é de 10.000 vezes, o tempo de varredura é de 250 ms e a rejeição de artefatos deve ser configurada para 50 μV de amplitude, considerando-se para análise a média de 100 traçados elétricos;
- c. O EVA é composto pelas ondas P1 e N1. As amplitudes médias de P1 e N1 são 2,0 μV e -3,9 μV , respectivamente. Os tempos de culminação médios de P1 e N1 são 23,1 ms e 41,4 ms, respectivamente. A onda N1 é o componente mais importante do traçado e seu tempo de culminação aumenta com a idade, não havendo diferença entre os sexos.
- d. A onda P1 refere-se ao potencial de ação originado do nervo óptico e a onda N1 ao potencial originado das camadas internas da retina, possivelmente da camada de células ganglionares. Olhos com degeneração neurorretiniana grave (como aqueles com atrofia bulbar) apresentam amplitude de P1N1 menor que 1 μV , configurando ausência de resposta elétrica. Olhos com

degeneração retiniana ou atrofia óptica, mas que mantenham ainda algum potencial elétrico visual, apresentam aumento no tempo de culminação da onda N1.

- e. O EVA pode ser utilizado na prática clínica para investigar disfunção do nervo óptico e da retina interna, sendo de fácil execução e baixo custo. Pode ser utilizado isoladamente ou associado a outros testes eletrofisiológicos, auxiliando na localização topográfica de lesões causadoras de deficiência visual e na quantificação do dano funcional.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Costa JGCC, Dantas AM. Dados histológicos. In: Dantas AM, editor. Eletrofisiologia Ocular. Rio de Janeiro: Cultura Médica; 1995. p.1-55.
2. Kolb H. Functional organization of the retina. In: Heckenlively JR, Arden GB, editors. Principles and practice of clinical electrophysiology of vision. Cambridge: The MIT Press; 2006. p.47-64.
3. Dantas AM, Câmara AG, Poletti S. Electro-oculograma (EOG), eletrorretinograma (ERG) e potencial occipital provocado (POP) para médicos. Rev Bras Oftal. 1986;45:149-57.
4. Adrian ED, Mathews BHC. The interpretation of potential waves in the cortex. J Physiol. 1934;81:440-71.
5. Cobb WA, Dawson GD. The latency and form in man of the occipital potentials evoked by bright flashes. J Physiol. 1960;152:108-21.
6. Dustman RE, Beck EC. The effects of maturation and aging on the wave form of visually evoked potentials. Electroencephalogr Clin Neurophysiol. 1969;26:2-11.
7. Fahle M, Skrandies W. An electrophysiological correlate of perceptual learning in humans. German J Ophthalmol. 1994;3:427-32.
8. Ciganek ML. The EEG response (evoked potential) to light stimulus in man. Electroencephalogr Clin Neurophysiol. 1961;13:165-72.
9. Harding GFA. History of visual evoked cortical testing. In: Heckenlively JR, Arden GB, editores. Principles and practice of clinical electrophysiology of vision. Cambridge: The MIT Press; 2006. p.15-20.
10. van Hasselt P. A short latency visual evoked potential recorded from the human mastoid process and auricle. Electroencephalogr Clin Neurophysiol. 1972;33:517-9.

11. Spire JP, Hosobuchi Y. Depth electrode recording of the VER from the geniculate region in man. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol.* 1980;47:8.
12. Vaughan HG, Jr., Gross CG. Cortical responses to light in unanesthetized monkeys and their alteration by visual system lesions. *Exp Brain Res.* 1969;8:19-36.
13. Harding GFA, Rubinstein MP. The scalp topography of the human visually evoked subcortical potential. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1980;19:318-21.
14. Fahle M, Bach M. Origin of the visual evoked potentials. In: Heckenlively JR, Arden GB, editores. *Principles and practice of clinical electrophysiology of vision.* 2^a ed. Cambridge: The MIT Press; 2006. p.207-34.
15. Harding GFA, Wright CE. Visual evoked potentials in acute optic neuritis. In: Hess RF, Plant GE, editores. *Optic Neuritis.* Cambridge: University Press; 1986. p.230-54.
16. Harding GFA. Neurophysiology of vision and its clinical application. In: Edwards K, Llewellyn R, editores. *Optometry.* London: Butterworth Publishers; 1988. p.44-60.
17. Ikeda H, Tremain KE, Sanders MD. Neurophysiological investigation in optic nerve disease: combined assessment of the visual evoked response and electroretinogram. *Br J Ophthalmol.* 1978;62:227-39.
18. Sabadel A, Dalens H, Sole P. [Axonal electrovisiogram. Recording technic-clinical value]. *Bull Soc Ophtalmol Fr.* 1983;83:739-44.
19. Sole P, Dalens H, Sabadel A. [Axonal electrovisiogram in optic nerve pathology]. *Bull Soc Ophtalmol Fr.* 1983;83:1169-78.

20. Yamane R. Eletrovisuograma axonal. In: Dantas AM, editor. Eletrofisiologia ocular. Rio de Janeiro: Cultura Médica; 1995. p.226.
21. Marmor MF, Holder GE, Seeliger MW, Yamamoto S. Standard for clinical electroretinography (2004 update). Doc Ophthalmol. 2004;108:107-14.
22. Odom JV, Bach M, Barber C, et al. Visual evoked potentials standard (2004). Doc Ophthalmol. 2004;108:115-23.
23. Holder GE, Brigell MG, Hawlina M, Meigen T, Vaegan, Bach M. ISCEV standard for clinical pattern electroretinography (2007 update). Doc Ophthalmol. 2007;114:111-6.
24. Bussab WO, Morettin PA. Estatística Básica. 6^a ed. São Paulo: Saraiva; 2009.
25. Martinez F, Bisquerra R, Sarriera JC. Introdução à Estatística: enfoque informático com o pacote estatístico SPSS. 1^a ed. Porto Alegre: Artmed; 2004.
26. Costa JGCC. Potencial Evocado Visual. In: Dantas AM, Costa JGCC, Pacini Neto L, Yamane R, Elias CA, editores. Eletrofisiologia Ocular. Rio de Janeiro: Cultura Médica; 1995. p.227-59.
27. Lam BL. Electrophysiology of vision: clinical testing and applications. Boca Raton: Taylor & Francis; 2005.
28. Brigell MG. The visual evoked potential. In: Fishman GA, Birch DG, Holder GE, Brigell MG, editores. Electrophysiologic testing in disorders of the retina, optic nerve, and visual pathway. 2^a ed. San Francisco: The Foundation of the American Academy of Ophthalmology; 2001. p.237-79.
29. Halliday AM, Mushin J. The visual evoked potential in neuroophthalmology. Int Ophthalmol Clin. 1980;20:155-83.

30. Brigell M, Celesia GG. Electrophysiological evaluation of the neuro-ophthalmology patient: an algorithm for clinical use. *Semin Ophthalmol.* 1992;7:65-78.
31. Lenassi E, Likar K, Stirn-Kranjc B, Breclj J. VEP maturation and visual acuity in infants and preschool children. *Doc Ophthalmol.* 2008;117:111-20.
32. Benavente I, Tamargo P, Tajada N, Yuste V, Oliván MJ. Flash visually evoked potentials in the newborn and their maturation during the first six months of life. *Doc Ophthalmol.* 2005;110:255-63.
33. Leaf AA, Green CR, Esack A, Costeloe KL, Prior PF. Maturation of electroretinograms and visual evoked potentials in preterm infants. *Dev Med Child Neurol.* 1995;37:814-26.
34. McCulloch DL, Skarf B. Development of the human visual system: monocular and binocular pattern VEP latency. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1991;32:2372-81.
35. Moskowitz A, Sokol S. Developmental changes in the human visual system as reflected by the latency of the pattern reversal VEP. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol.* 1983;56:1-15.
36. Porciatti V. Temporal and spatial properties of the pattern-reversal VEPs in infants below 2 months of age. *Hum Neurobiol.* 1984;3:97-102.
37. Fahle M, Skrandies W. An electrophysiological correlate of learning in motion perception. *Ger J Ophthalmol.* 1994;3:427-32.
38. LKC. UTAS visual electrodiagnostic system with EM for Windows: user's manual version 1.3. Gaithersburg: LKC Technologies; 2008. p.160.

39. Stone JL, Barlow WE, Humayun MS, de Juan E, Jr., Milam AH. Morphometric analysis of macular photoreceptors and ganglion cells in retinas with retinitis pigmentosa. *Arch Ophthalmol.* 1992;110:1634-9.
40. Szamier RB. Ultrastructure of the preretinal membrane in retinitis pigmentosa. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1981;21:227-36.
41. Newman NM, Stevens RA, Heckenlively JR. Nerve fibre layer loss in diseases of the outer retinal layer. *Br J Ophthalmol.* 1987;71:21-6.
42. Li ZY, Possin DE, Milam AH. Histopathology of bone spicule pigmentation in retinitis pigmentosa. *Ophthalmology.* 1995;102:805-16.
43. Eisenfeld AJ, Bunt-Milam AH, Sarthy PV. Muller cell expression of glial fibrillary acidic protein after genetic and experimental photoreceptor degeneration in the rat retina. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1984;25:1321-8.
44. Milam AH, De Leeuw AM, Gaur VP, Saari JC. Immunolocalization of cellular retinoic acid binding protein to Muller cells and/or a subpopulation of GABA-positive amacrine cells in retinas of different species. *J Comp Neurol.* 1990;296:123-9.
45. Berson EL. Retinitis pigmentosa and allied diseases: applications of electroretinographic testing. *Int Ophthalmol.* 1981;4:7-22.
46. Berson EL. Retinitis pigmentosa. The Friedenwald Lecture. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1993;34:1659-76.
47. Fishman GA, Alexander KR, Anderson RJ. Autosomal dominant retinitis pigmentosa. A method of classification. *Arch Ophthalmol.* 1985;103:366-74.
48. Papathanasopoulos PG, Papakostopoulos D. Pattern reversal visual evoked potentials in retinitis pigmentosa. *Int J Psychophysiol.* 1994;16:245-50.

49. Lennerstrand G. Delayed visual evoked cortical potentials in retinal disease. *Acta Ophthalmol (Copenh)*. 1982;60:497-504.
50. Loewenstein JI, Montezuma SR, Rizzo JF, 3rd. Outer retinal degeneration: an electronic retinal prosthesis as a treatment strategy. *Arch Ophthalmol*. 2004;122:587-96.
51. Quigley HA, Addicks EM, Green WR. Optic nerve damage in human glaucoma. III. Quantitative correlation of nerve fiber loss and visual field defect in glaucoma, ischemic neuropathy, papilledema, and toxic neuropathy. *Arch Ophthalmol*. 1982;100:135-46.
52. Quigley HA, Sanchez RM, Dunkelberger GR, L'Hernault NL, Baginski TA. Chronic glaucoma selectively damages large optic nerve fibers. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1987;28:913-20.
53. Quigley HA, Dunkelberger GR, Green WR. Chronic human glaucoma causing selectively greater loss of large optic nerve fibers. *Ophthalmology*. 1988;95:357-63.
54. Quigley HA, Nickells RW, Kerrigan LA, Pease ME, Thibault DJ, Zack DJ. Retinal ganglion cell death in experimental glaucoma and after axotomy occurs by apoptosis. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1995;36:774-86.
55. Parisi V. Impaired visual function in glaucoma. *Clin Neurophysiol*. 2001;112:351-8.
56. Celesia GG, Kaufman D, Cone SB. Simultaneous recording of pattern electroretinography and visual evoked potentials in multiple sclerosis. A method to separate demyelination from axonal damage to the optic nerve. *Arch Neurol*. 1986;43:1247-52.
57. Gur M, Zeevi YY, Bielik M, Neumann E. Changes in the oscillatory potentials of the electroretinogram in glaucoma. *Curr Eye Res*. 1987;6:457-66.

58. Vaegan, Graham SL, Goldberg I, Buckland L, Hollows FC. Flash and pattern electroretinogram changes with optic atrophy and glaucoma. *Exp Eye Res.* 1995;60:697-706.
59. Parisi V, Manni G, Spadaro M, et al. Correlation between morphological and functional retinal impairment in multiple sclerosis patients. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1999;40:2520-7.
60. Rudvin I, Valberg A, Kilavik BE. Visual evoked potentials and magnocellular and parvocellular segregation. *Vis Neurosci.* 2000;17:579-90.

ANEXOS

Anexo 1. Termo de Consentimento Livre e Esclarecido utilizado no estudo.

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Eu, _____, aceito colaborar com o estudo “Eletrovisuograma axonal: padronização, interpretação e indicações”, que está sendo realizado pelo Serviço de Oftalmologia do Hospital de Base do Distrito Federal em conjunto com a Universidade de Brasília.

Fui informado de que o objetivo deste estudo é definir qual a função do exame chamado Eletrovisuograma Axonal e como é que ele deve ser realizado e interpretado. A importância desta pesquisa se deve ao fato de que, até o momento, este exame ainda é desconhecido e poderá se revelar bastante útil no diagnóstico e no acompanhamento de pacientes com doenças oculares.

Como participante voluntário da pesquisa, tenho conhecimento de que serei examinado pelo oftalmologista responsável pelo estudo, o Dr. Wener Cella. O exame oftalmológico tem o objetivo de observar se há alterações no olho que impeçam a realização do exame. A realização do Eletrovisuograma Axonal é um procedimento totalmente seguro e não apresenta riscos à minha visão ou aos meus olhos. Para a realização do exame, sei que serão colocados eletrodos na pele do meu rosto e da minha orelha, após estas regiões terem sido limpas e esfregadas com álcool para remoção da oleosidade da pele pelo médico ou seu auxiliar. No local em que a pele será limpa com álcool poderá ficar levemente avermelhada, ardida e sensível. Este incômodo é passageiro e após algumas horas não serão mais sentidas ou vistas.

Fui informado de que todos os resultados obtidos do meu exame são totalmente confidenciais e apenas eu e a equipe responsável pelo estudo terão acesso a estas informações. Como a pesquisa será desenvolvida por um período de tempo longo, tenho conhecimento de que não terei benefício imediato com este trabalho e que, além disso, posso desistir a qualquer hora sem prejudicar meu tratamento.

Durante a pesquisa, caso seja descoberto que apresento alguma doença nos olhos que eu não tenha ainda conhecimento, serei orientado sobre o tratamento e aconselhamento adequados, feitos pelo Dr. Wener Cella.

Fui informado de que, participando deste estudo, não terei despesas extras para consulta e realização dos exames, exceto aquelas relacionadas com o deslocamento e o transporte até o consultório médico.

Brasília, ____ de _____ de 200__

assinatura do paciente

assinatura do médico

Telefones de contato (Dr. Wener Cella): 61 - 3325 4420 ou 3325 4524.

Anexo 2. Parecer do Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade de Brasília, 2007.



Universidade de Brasília
Faculdade de Medicina
Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos

Campus Universitário, Asa Norte – CEP 70910-9000 – Brasília, DF - Tel.: (061) 3307-2520 / 3273-4069

ANÁLISE DE PROJETO DE PESQUISA

Registro de projeto: CEP-FM 009/2007

Título: Eletrovisuograma axonal: padronização da técnica, interpretação dos achados e estabelecimento de indicações clínicas

Pesquisador responsável: Wener Passarinho Cella

Documentos analisados: Folha de rosto, carta de encaminhamento, declaração de Responsabilidade, protocolo de pesquisa, termo de consentimento livre e esclarecido, cronograma, bibliografia pertinente e currículo(s) de pesquisador(es)

Data de entrada: 16/02/2007

Proposição do(a) relator(a)

() **Aprovação**

() **Não aprovação**

Data da primeira análise pelo CEP-FM/UnB: 28/03/2007

Data do parecer final do projeto pelo CEP-FM/UnB: 28/03/2007

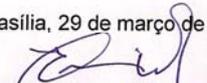
PARECER

Com base na Resolução CNS/MS Nº 196/96, que regulamenta a matéria, o Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina da Universidade de Brasília decidiu **APROVAR**, na reunião ordinária de 28/03/2007, conforme parecer do(a) relator(a), o projeto de pesquisa acima especificado, quanto aos seus aspectos éticos.

1 – Modificações no protocolo devem ser submetidas ao CEP, assim como a notificação imediata de eventos adversos graves;

2 – O(s) pesquisador(es) deve(m) apresentar relatórios periódicos do andamento da pesquisa ao CEP-FM.

Brasília, 29 de março de 2007.


Prof. Elaine Maria de Oliveira Alves
Coordenadora do Comitê de Ética em Pesquisa
Faculdade de Medicina-UnB